

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS
VERTEILUNGSMUSTER VON HEXACHLORBENZOL
BEI LEGEHENNEN

Karl Koch

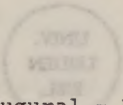
1977

Aus dem Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
des Fachbereichs Tiermedizin der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. D. Hegner

Unter Anleitung von Prof. Dr. A. Schmid

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS VERTEILUNGSMUSTER VON
HEXACHLORBENZOL BEI LEGEHENNEN


Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde

des Fachbereichs Tiermedizin der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Karl Koch
aus
Damme

München 1977

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs
Tiermedizin der Universität
München

Dekan: Prof. Dr. B. Vollmerhaus
Referent: Prof. Dr. A. Schmid
Korreferent: Prof. Dr. **H. Erbersdobler**

Tag der Promotion: 29. Juli 1977



I.	<u>EINLEITUNG</u>	1
II.	<u>LITERATURÜBERSICHT</u>	2
1.	Chemische und physikalische Eigenschaften	2
2.	Verwendung und Vorkommen in der Umwelt	2
2.1.	Verwendung	2
2.2.	Toleranzkonzentrationen	3
2.3.	Vorkommen in der unbelebten Umwelt	5
2.4.	Vorkommen in Tieren und Menschen	6
2.4.1.	Vorkommen in Wassertieren	6
2.4.2.	Vorkommen in Vögeln	7
2.4.3.	Vorkommen in Säugern (ausgenommen Mensch)	7
2.4.4.	Vorkommen im Menschen	9
2.5.	Vorkommen in Nahrungs- und Futtermittel	11
2.6.	Vorkommen in Eiern	12
3.	Stoffwechsel	15
3.1.	Resorption	15
3.2.	Endogene Verteilung	15
3.3.	Metabolismus	17
3.4.	Speicherung	18
3.5.	Kinetik und Ausscheidung	19
4.	Toxikologische Eigenschaften	22
4.1.	Toxizität	22
4.1.1.	Akute Toxizität	22
4.1.2.	Chronische Toxizität	22
4.1.2.1.	Vögel	22
4.1.2.2.	Säugetiere	24
4.1.2.3.	Mensch	24
4.2.	Biochemische Wirkung	24
4.2.1.	Enzymaktivierung	24
4.2.2.	Enzymhemmung	27
4.2.3.	Sonstige biochemische Wirkungen	27
4.3.	Klinisches Vergiftungsbild	28
4.4.	Pathologisch-anatomisches Vergiftungsbild	31

III.	<u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	34
1.	Problemstellung	34
2.	Versuchsplan	34
3.	Versuchstiere, Versuchstierhaltung	35
4.	Futter	35
5.	Versuchsdurchführung	36
6.	HCB-Bestimmung	37
6.1.	Reagentien	37
6.2.	Vorbereitung und Reinigung von Geräten und Reagentien	38
6.3.	Probenaufbereitung	38
6.3.1.	Organ- und Gewebeaufbereitung	38
6.3.2.	Blutaufbereitung	39
6.3.3.	Kotaufbereitung	39
6.4.	Gaschromatographische Untersuchung und Auswertung	39
7.	Berechnung der Ergebnisse	40
7.1.	Meßergebnisse von Untersuchungsproben	40
7.2.	Meßergebnisse von Blindproben	40
7.3.	Berechnung der Nachweisgrenze	41
7.4.	Berichtigte HCB-Konzentration der Untersuchungsproben	41
7.5.	Bestimmung der Wiederauffindungsrate	41
7.6.	Wahre HCB-Konzentration der Untersuchungsproben	41
7.7.	Blindwert, Nachweisgrenze, Wiederauffindungsrate	42
8.	Versuchverlauf und Versuchsergebnisse	43
8.1.	Futteraufnahme	43
8.2.	Körpergewicht	43
8.3.	HCB-Konzentration im Futter	45
8.4.	HCB-Gehalt im Blut	45
8.5.	HCB-Gehalt in Organen und Geweben	51

8.5.1.	HCB-Konzentrationen bei Invasionsende	51
8.5.2.	HCB-Konzentrationen bei Evasionsende	55
8.5.3.	Konzentrationsverhältnisse in Blut und Geweben	59
8.5.4.	Relative Rückstandsbildung in Blut und Geweben	60
8.5.5.	Zusammenhang zwischen Belastung und HCB-Konzentration in Organen und Geweben	61
8.6.	HCB-Gehalt in Federn	64
8.7.	HCB-Gehalt im Kot	66
IV.	<u>DISKUSSION</u>	72
V.	<u>ZUSAMMENFASSUNG - SUMMARY</u>	75
VI.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	79

I. EINLEITUNG

Hexachlorbenzol (HCB) ist ein rückstandsbildendes Umweltgift, dessen weltweite Verbreitung seit etwa 5 Jahren zunehmend bekannt geworden ist.

Es findet Verwendung in der chemischen Industrie und wird in der Technik als elektrisches Isoliermittel, Flammenschutzmittel und Weichmacher für PVC und Gummi gebraucht. In der Landwirtschaft ist es seit 1945 als Boden- und Saatgutfungizid gegen den Zwergsteinbrand im Gebrauch.

HCB-Rückstände sind in Wasser, Boden und Luft, in Futtermitteln, Haus-, Nutz- und Wildtieren, Lebensmittel tierischer und pflanzlicher Herkunft und bei Menschen gefunden worden. Sie sind aufgrund der lipophilen Eigenschaften des Hexachlorbenzols vor allem in tierischen Fetten und fetthaltigen tierischen Produkten wie Milch und Eiern nachweisbar.

Die toxikologische Bedeutung solcher Rückstände ist noch nicht voll übersehbar. Bekannt ist eine Massenvergiftung in der Türkei durch den Konsum von gebeiztem Saatgut. Sie betraf mehr als 3000 Personen und verursachte 3 bis 11% Todesfälle. Die dabei aufgenommene HCB-Menge ist auf 0,05 bis 0,2 g pro Person und Tag geschätzt worden. Bekannt sind auch zahlreiche Stoffwechselstörungen durch Hexachlorbenzol. Bei Mäusen besitzt Hexachlorbenzol teratogene Eigenschaften.

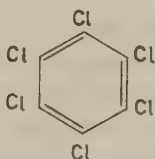
Angesichts der Bedeutung des Huhns als Nahrungsmittel sowie für die Eigewinnung und der eingangs skizzierten Situation, erscheint es nützlich, sich mit der Rückstandsbildung von Hexachlorbenzol in verwertbaren Geweben und wichtigen Organen des Huhns und der HCB-Kinetik im Hühnerorganismus zu befassen. Es handelt sich dabei um eine Problemstellung, deren Untersuchung vom BUNDESMINISTERIUM FÜR FORSCHUNG UND TECHNOLOGIE für dringlich gehalten und finanziell gefördert wurde. Eine weitere Förderung haben die durchgeführten Untersuchungen von Herrn Prof. Dr. J.KALICH durch Freistellung von Stallraum erfahren, wofür ich an dieser Stelle verbindlichst danke.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Chemische und physikalische Eigenschaften

Hexachlorbenzol - abgekürzt HCB - wird auch als Perchlorbenzol bezeichnet (57). Die englische Schreibweise ist hexachlorobenzene.

Hexachlorbenzol gehört zu den aromatischen Kohlenwasserstoffen. Die Summenformel lautet C_6Cl_6 , die chemische Struktur wird nachfolgend dargestellt (38, 57):



Hexachlorbenzol besteht aus gut sublimierbaren (57), farblosen nadelförmigen Kristallen (54). Es hat ein Molekulargewicht von 284,80, einen Schmelzpunkt von $231^\circ C$ und einen Siedepunkt von 323 bis $326^\circ C$. Der Dampfdruck beträgt $1,089 \cdot 10^{-5}$ mm Hg bei $20^\circ C$ (57).

Eine wichtige physikalisch-chemische Eigenschaft von Hexachlorbenzol ist sein lipophiler Charakter. Aus diesem Grund ist es in Wasser und kaltem Alkohol praktisch unlöslich, dagegen löslich in Tetrachlorkohlenstoff, Benzol, Chloroform, Schwefelkohlenstoff und Diäthyläther (38, 57).

Eine andere Eigenschaft ist die Reaktionsträgheit von Hexachlorbenzol. Es ist deshalb gegen Säuren, Basen und bei Erwärmung weitgehend stabil (57).

2. Verwendung und Vorkommen in der Umwelt

2.1. Verwendung

Hexachlorbenzol, die aktive Komponente von Saatgutbeizmitteln, ist ein mehr oder weniger effektives Fungizid zur Verhütung des

Stink- und Steinbrandes (86) und anderer durch Pilze hervorgerufener Getreideschäden (46). Um behandeltes Saatgut zu kennzeichnen, vermischt man es in Australien mit einem blauen Farbstoff (14). Hexachlorbenzol wird oft mit anderen Fungiziden und Insektiziden in Trockenbeizmitteln kombiniert (57).

2.2. Toleranzkonzentrationen

In der Bundesrepublik sind die tolerierbaren HCB-Konzentrationen in tierischen und pflanzlichen Lebensmitteln und in Futtermitteln durch sogenannte Höchstmengenverordnungen festgelegt. Eine Übersicht der zur Zeit gültigen Toleranzkonzentrationen ist in Tabelle 1 zusammengestellt.

Die Verwendung von Hexachlorbenzol als Beizmittel ist nur zur Behandlung von Weizensaatgut gegen Zwergsteinbrand mit Zustimmung der zuständigen Behörden zulässig (7).

In der Schweiz ist Hexachlorbenzol seit einigen Jahren als Bodenbehandlungsmittel verboten (86).

In Neuseeland wurden vom Landwirtschafts- und Fischereiministerium 1 ppm in Schweinefett als obere Grenze bestimmt. Als Saatgutbeizmittel ist Hexachlorbenzol dort seit 1973 nicht mehr im Handel (12).

Tab. 1 Toleranzkonzentrationen von HCB in Lebensmitteln pflanzlicher und tierischer Herkunft und in Futtermitteln in der Bundesrepublik Deutschland

Nahrungs- bzw. Futtermittel	Höchstmenge (mg/kg)	Literatur
<u>Nahrungsmittel</u>		
Gemüse (bis 31. 12. 1978)	0,1	6
Getreide	0,01	6
andere pflanzliche Lebensmittel	0,005	6
Fleisch, Fleischerzeugnisse und tierische Speisefette außer MilCHFett; im Fett	0,5	5
Milch und daraus hergestellte Erzeugnisse; im Fett	0,5	5
Gesamtei ohne Schale; Eiprodukte	0,3	5
<u>Futtermittel</u>		
Getreide	0,01	4
tierische oder pflanzliche Fette	0,3	4
Tiermehl	0,04	4
andere Einzelfuttermittel	0,02	4
Alleinfutterm. für Kälber	0,06	4
Alleinfutterm. für Schweine	0,02	4
Alleinfutterm. für Geflügel	0,025	4
andere Alleinfutterm. für Nutztiere	0,03	4

2.3. Vorkommen in der unbelebten Umwelt

Am unteren Flußlauf des Mississippi wurden im Erdreich und Uferschlamm bis zu 900 ppb HCB gefunden (48). Im Schlamm aus Fischteichen in Baden-Württemberg wurden mit 1,7 ppb die höchsten Werte gemessen (21).

Bodenproben aus der Nähe von Rom enthielten 40 ppb (49). Ackerböden in den Niederlanden, die mit dem Bodenfungizid Pentachlornitrobenzol behandelt worden waren, reicherten Hexachlorbenzol an, das diesem Mittel beigefügt worden war (71).

Hexachlorbenzol wurde auch in zahlreichen Proben von Oberflächengewässern aus der Bundesrepublik, Italien und den USA gefunden. Im Tiber konnte ein deutlicher Anstieg der HCB-Konzentration von 0,0 auf 13,0 ppt (ng/l) festgestellt werden (49). Eine Zusammenstellung der HCB-Kontamination von Oberflächengewässern wird in Tabelle 2 gegeben.

H. STEINWANDTER konnte nachweisen, daß sich Hexachlorbenzol in besonders hohem Maße in Verpackungsmaterial aus Polyäthylen anreichert, wobei die Gasphase als Transportweg eine bedeutende Rolle zu spielen scheint (72).

Tab. 2 HCB-Gehalt von Oberflächengewässern (ppt)

Fluß	Land	Durchschnitt	Extremwerte	Literatur
Rhein	BRD	130,0	10,0 - 520,0	30
Bodensee	BRD		2,0 - 8,0	21
Oberrhein	BRD		10,0 - 200,0	21
Rheinnebenflüsse	BRD		3,0 - 48,0	21
Baggerseen	BRD		2,0 - 65,0	21
Tiber	I		0,0 - 17,4	49
Arno	I		0,6 - 6,6	49
Po bei Turin	I		0,0 - 1,9	49
Reno	I		0,0 - 2,7	49
Gardasee	I		0,0 - 2,4	49
Maas	NL	10,0		30
Mississippi	USA		800,0 - 2200,0	48

2.4. Vorkommen in Tieren und Menschen

HCB-Rückstände sind bisher bei diversen Tierarten und im Menschen nachgewiesen worden. In verschiedenen Kontinenten sind Untersuchungen angestellt worden zur Bestimmung der HCB-Belastung von Wildtieren.

2.4.1. Vorkommen in Wassertieren

Die HCB-Konzentrationen in Wassertieren, besonders den Fischen, verdient Beachtung, weil letztere einerseits als Nahrungsmittel für den Menschen Verwendung finden und andererseits als Teil der Nahrungskette von Greifvögeln eine Rolle spielen.

Neben einer oralen kommt auch eine perkutane Aufnahme in Betracht, was zu einer starken Anreicherung führen kann, so konnte z. B. in Körpern von Mosquitofischen eine 172fach größere Konzentration nachgewiesen werden als im umgebenden Wasser (48).

Der HCB-Gehalt von Wassertieren ist in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tab. 3 HCB-Gehalt von Wassertieren (ppm)

Species	HCB-Gehalt	Schwankungsbereich	Land	Fundstelle	Literatur
Lyfer	0,03 b		BRD	schwarz. Meer	45
schwarz. Heilbut	0,01 b		BRD	Nord-Atlantik	45
Aal	nicht nachweisbar		BRD	Ostsee	45
Hai	0,0001 - 0,0002 a		Australien		13
Tümmeler		0,01 - 0,95a	NL	Küste	42
Delphin		0,013- 0,032a	NL	Delphinarium	42
Robben erw.		<0,01 - 0,46a	NL	Küste	42
Robben jugendl.	0,067 a		NL	Küste	42
Barsch	0,13 b	0,016- 0,34	USA		35
Flußbarsch	0,023b	0,007- 0,05	USA		35
Lachs	0,010b	<0,01 - 0,01	USA		35
Forelle	0,017b	<0,01 - 0,03	USA		35
Karpfen	16,0 b	0,006-62,0	USA		35

a bezogen auf Körperfett,

b bezogen auf Frischgewicht des Gesamtkörpers

2.4.2. Vorkommen in Vögeln

In den Niederlanden wurden von VOS in den Jahren 1965 - 68 bei meist tot aufgefundenen Greifvögeln Rückstände von 0,8 - 431,0 ppm in der Leber nachgewiesen (83). In Australien gemessene Werte bei Vögeln liegen zwischen 0,01 und 8,62 ppm im Fettgewebe (13). Nach FUCHS haben die HCB-Ablagerungen in den Körpern von Greifvögeln in den Jahren 1968 - 71 abgenommen. In Lebern von Bussarden aus den Niederlanden hat sich der HCB-Gehalt von 4,23 auf 0,18 ppm verringert (25).

Falken aus großen Getreideanbaugebieten in den Niederlanden speicherten in ihren Körpern größere HCB-Mengen als Vögel aus anderen Gebieten (25). Informationen über die Pestizidbelastung zivilisationsfern lebender Tiere in Europa kann die Untersuchung von Birk- und Auerhähnen liefern. Diese als Kulturflüchter bekannten Tiere enthielten 0,01 - 6,10 ppm im Leberfett. Die meisten der untersuchten Tiere stammen aus den Alpen und dem bayerischen Wald (31).

Die HCB-Rückstände im Fettgewebe australischer Krähen und Falken aus besiedelten Gebieten waren mit 0,58 - 8,62 ppb bzw. 3,0 ppb deutlich höher als solche aus unbesiedelten Gebieten mit 0,06 bzw. 0,01 ppb (13).

2.4.3. Vorkommen in Säugern (ausgenommen Mensch)

In Bayern entnommene Gewebeproben von Rindern, Kälbern und Lämmern enthielten HCB-Konzentrationen, die zum Teil über der gesetzlich festgelegten Höchstgrenze lagen (39).

Einen Überblick über die Kontamination der Tierwelt in der Bundesrepublik gibt Tabelle 4.

Tab. 4 HCB-Rückstände im Fettgewebe deutscher Schlacht- und Wildtiere (ppm)

Species	Land	Jahr	Proben- anzahl	HCB-Gehalt	Schwankungsbereich	Literatur
Rinder	Bayern	75/76	606	0,064	0,02 - 5,06	39
Mastbullen	Bayern	75/76	387	0,031	0,02 - 0,65	39
Kälber	Bayern	75/76	46	0,006	0,02 - 0,05	39
Lämmer	Bayern	75/76	175	0,076	0,02 - 0,50	39
Fuchs	Hessen	73	6	0,33	0,18 - 0,62	44
	Olden- burg	73	4	0,39	0,34 - 0,42	44
	Hessen	74	11	0,18	0,02 - 0,77	44
Wildschwein	Hessen	73/74	7	0,71	0,05 - 3,11	44
Reh	Hessen	73/74	4	0,03	0,03 - 0,05	44

2.4.4. Vorkommen im Menschen

Seit dem Sommer 1956 traten unter der Bevölkerung der Türkei eine große Anzahl von Krankheitsfällen auf, die unter dem Begriff porphyria cutanea tarda zusammengefaßt werden. Nachforschungen ergaben, daß die Erkrankung durch Hexachlorbenzol verursacht wurde, das mit gebeiztem Saatgut aufgenommen worden war. Die Leitsymptome waren Blasenbildung und Hautablösungen an Licht exponierten Stellen (15, 66). Auf die weitere klinische und pathologische Beschreibung dieser Krankheit wird später eingegangen.

Bei der Bestimmung von Rückständen chlorierter Insektizide in Humanfettproben und Humanmilch aus dem Raum Münster stießen ACKER und SCHULTE (2) auch auf HCB- und PCB-Rückstände. Der HCB-Gehalt des untersuchten Fettes betrug 6,3 ppm, der DDE-Gehalt nur 3,3 ppm. Der HCB-Gehalt von Humanmilch lag bei 5,3 ppm bezogen auf Milchfett bzw. 0,15 ppm bezogen auf Milch. Entsprechende Untersuchungen in Wien ergaben höhere Werte für DDT und DDE als für Hexachlorbenzol (26). Der durchschnittliche Gehalt von 32 Proben lag bei 1,9 ppm Hexachlorbenzol und 5,8 ppm DDT/DDE. Regionale Unterschiede bezüglich des HCB-Gehaltes zeigten sich bei Humanmilchproben aus Wien und Niederösterreich. Das Milchfett aus dem landwirtschaftlich genutzten Gebiet enthielt mit 3,67 ppm deutlich mehr als das aus der Großstadt mit 1,24 ppm (58).

Relativ wenig Hexachlorbenzol enthielten Proben von menschlichem Fett in Japan (16). Es wurden durchschnittlich 0,08 ppm nachgewiesen, die Schwankung des HCB-Gehaltes lag im Bereich von 0,003 bis 0,77 ppm.

Untersuchungen des Körperfettes von weißen Australiern und Eingeborenen auf chlorierte Kohlenwasserstoffe ergaben im Hinblick auf den HCB-Gehalt gewisse Unterschiede. Die Rückstände im Nierenfett von Stadtbewohnern waren mit durchschnittlich 1,25 ppm deutlich höher als solche von Eingeborenen, in deren Nierenfett 0,26 ppm nachgewiesen werden konnten. Ebenfalls in Australien durchgeführte Analysen von Humanmilchproben ließen eine Kontamination mit Hexachlorbenzol erkennen. Alle untersuchten Proben enthielten Hexachlorbenzol mit einem Mittelwert von 15,6 ppb bezogen auf das Milchfrischgewicht (70).

Die Blutproben von 194 Kindern im Alter von 1 - 18 Jahren aus dem oberbayerischen Raum enthielten 2,6 bis 77,9 ppb Hexachlorbenzol. Die Konzentration war mit dem Lebensalter positiv korreliert und strebte gegen einen Grenzwert von 22 ppb bei den Knaben und 17 ppb bei den Mädchen (61).

Bei der gaschromatischen Bestimmung der Serumfettsäuren von Personen aus Hamburg und München entdeckte ZEMAN einen durch Hexachlorbenzol verursachten Peak, obwohl in den zu diesen Diätversuchen benutzten Nahrungsmitteln kein Hexachlorbenzol nachgewiesen werden konnte (85).

Über das Vorkommen von Hexachlorbenzol beim Menschen informiert Tabelle 5.

Tab. 5 Vorkommen von HCB im Menschen (ppm)

Probe	Land	HCB-Gehalt	Schwankungsbereich	Probenanzahl	positiver Nachweis	Literatur
Fett	BRD	6,30	0,083 - 2,18	20		2
	BRD		2,90 - 8,20			1
	Japan	0,08	0,003 - 0,77			16
europ. Herk.	Australien	1,25	Spuren- 8,20	75	100	14
Eingeborene	Australien	0,26	0,0 - 2,80	38	63	14
Blut	BRD	0,017	0,003 - 0,078	194	100	61
a	Australien	0,056	0,0 - 0,41	185	95	69
b	Australien	0,022	0,0 - 0,095	52	100	69
Milch	BRD	5,3	0,43 - 12,0	43	100	2
	BRD	0,153		43		2
	Australien	0,016	0,002 - 0,079	45	100	70
Milchfett	Österreich		1,24 - 3,67	31		58

a mit Exposition zu Pestiziden,

b ohne Exposition zu Pestiziden

2.5. Vorkommen in Nahrungs- und Futtermitteln

Das erwähnte, in der Türkei mißbräuchlich verspeiste, gebeizte Saatgut enthielt 0,2 % Beizmittel mit 10 % Hexachlorbenzol (66). Die HCB-Konzentration betrug also 200 ppm.

Brotgetreide der Ernten 1972 und 73 in der Bundesrepublik war mit 0,6 ppm bzw. 0,01 ppm kontaminiert (1).

Die im Raum Münster (Bundesrepublik) festgestellten Konzentrationen von Hexachlorbenzol in Lebensmitteln tierischer Herkunft lagen nahe der gesetzlich erlaubten Höchstgrenze, in einigen Fällen auch darüber. Die Werte für Butter lagen bei durchschnittlich 0,17 ppm (0,05 - 0,50 ppm), Milch enthielt 0,15 ppm, wobei die Extremwerte 0,01 und 0,36 ppm betrugen und jahreszeitliche Schwankungen aufwiesen. Während der Kraftfutterverabreichung im Winter fanden sich höhere Konzentrationen in der Milch als im Sommer bei Weidefütterung (1).

Milchfettproben aus der Nähe von Ingolstadt enthielten mit 0,1 bis 2,0 ppm im Zeitraum 1974 - 1976 bis zu 20 % weniger Hexachlorbenzol als 1969. In 3,38 % der untersuchten Fälle wurde die Toleranzgrenze überschritten (39).

EHRENSDORFER (20) stellte in bayerischen Schweineschinken Hexachlorbenzol fest, welches sich dort nach Verfütterung importierter, HCB-haltiger Futtermittel angereichert hatte.

Verhältnismäßig hohe Konzentrationen wurden in tierischem Fett in Australien ermittelt. Die durchschnittliche Menge lag bei 4,66 ppm (69).

In Futtermitteln konnte ebenfalls Hexachlorbenzol nachgewiesen werden. In einer Futtermischung für Legehennen in der Bundesrepublik wurden 0,01 ppm gefunden (20). Die zu Fütterungsversuchen an Hühnern in Neuseeland verwendeten Futtermittel enthielten Spuren von Hexachlorbenzol (11). Eine Zusammenstellung der Werte findet sich in Tabelle 6.

Tab. 6 HCB in Nahrungs- und Futtermitteln (ppm)

Probe	Land	Proben- anzahl	Positiver Nachweis	HCB-Gehalt	Streuungs- bereich	Literatur
tierisches Fett	Australien	52	67 %	4,66	0,0 - 58,8	69
	Australien	27	70 %	6,25	0,0 - 58,8	14
Butter	BRD	114		0,17	0,05- 0,5	1
Milch	BRD	52		0,15	0,01- 0,36	1
	BRD	649		0,144	0,10- 2,0	39
	Italien	63	100 %	0,004	0,002- 0,017	49
Brotgetreide	BRD			0,01		1
	BRD			0,6		1
Hühnerfutter	BRD			0,01		20
	BRD				0,01- 0,02	53
	Neuseeland				0,001-0,5	10
Schweine- futter	BRD				0,003-0,08	40
	BRD			0,025		53
	Neuseeland				0,0- 0,03	12
Heu	BRD			0,013		73

2.6. Vorkommen in Eiern

Die Frischeier einer Hühnerfarm aus der Umgebung von Augsburg enthielten im Eiweiß 0,009 ppm und im Dotter 0,11 ppm Hexachlorbenzol (20).

BRADY (14) fand in Hühnereiern in Australien einen HCB-Gehalt von 0,3 ppm.

In Eiern von Habichtsen aus Holland wurden 1967 1,7 und 1,0 ppm nachgewiesen (82).

Für die Populationsminderung der Sperber in Holland kann nach KOEMANN (41) das Vorhandensein von chlorierten Kohlenwasserstoffen verantwortlich sein. Die HCB-Gehalte der in Holland gefundenen Sperbereier betrugen im Jahre 1971 2,8 ppm.

Spuren von Hexachlorbenzol wurden in Kormoranen-, Möven- und Enteneiern in Kanada nachgewiesen (88).

Schwalbeneier aus dem Gebiet des Ontariosees enthielten 7,67 ppm Hexachlorbenzol (26). Diese Vögel ernähren sich hauptsächlich von Kleinfischen, die folglich als Kontaminationsquelle für die Schwalben angesehen werden müssen.

Einzelheiten über HCB-Rückstände in Eiern können aus Tabelle 7 entnommen werden.

Tab. 7 HCB-Vorkommen in Eiern (ppm im Gesamtteil, soweit nicht anders angegeben)

Untersuchungsprobe	Land	Jahr	Proben- anzahl	HCB-Gehalt	Streuungsbereich	Literatur
Huhn Eiweiß	BRD			0,009	0,003 - 0,01	20
Huhn Eidotter	BRD			0,11	0,0 - 0,2	20
Huhn Frischei	Australien		30	0,3	0,0 - 4,85	69
Huhn Trockeneigelb	DDR			0,04		1
	Niederlande			0,18		1
	Dänemark			0,03		1
	China			0,03		1
	China			Spuren		1
Habichteier	Niederlande	1967		1,0		82
	Niederlande	1967		1,7		82
Kormoraneier	Canada			Spuren		88
Möveneier	Canada			Spuren		88
Enteneier	Canada			Spuren		88
Sperbereier	Niederlande	1969	6	2,0	1,1 - 4,9	41
	Niederlande	1970	10	1,5	0,39 - 5,7	41
	Niederlande	1971	12	2,8	0,02 - 7,3	41
Seeschwalbeneier	Canada	1970	13	7,67 a	1,35 - 14,7 a	26
	Canada	1969 - 1971	20		0,028 - 2,31	32
	Niederlande	1969 - 1971	10	0,103		32
Reihereier	Niederlande	1969 - 1971			0,36 - 1,2	32

a bezogen auf Trockengewicht

3. Stoffwechsel

3.1. Resorption

3 Stunden nach oraler Verabreichung von 150 µg Hexachlorbenzol wurden im Lymphknoten des Mesenteriums und im Fettgewebe von Ratten wesentlich höhere Konzentrationen gefunden als in der Leber oder der Niere. Der Haupttransportweg von enteral aufgenommenem Hexachlorbenzol scheint also die Lymphe zu sein (34).

Am fünften Tag nach oraler Verabreichung von Hexachlorbenzol an Kaninchen konnten im Darminhalt 78 % und in den Faeces 6 % einer einmaligen Dosis wiedergefunden werden (56).

Fünf Tage nach einer subcutanen Applikation wurde Hexachlorbenzol aus dem Unterhautgewebe an der betreffenden Stelle isoliert. Im Kot konnte fünf Tage nach Injektion kein Hexachlorbenzol nachgewiesen werden (56).

3.2. Endogene Verteilung

Hexachlorbenzol verteilt sich nach der Resorption im ganzen Organismus. Besonders hohe Konzentrationen werden aufgrund der lipophilen Eigenschaften des Hexachlorbenzols im Fett und in fettreichen Organen gefunden, was die Feststellung rechtfertigt, daß die Anreicherung in den einzelnen Organen und Geweben deren Fettgehalt proportional gehe (10).

Über die endogene HCB-Verteilung bei verschiedenen Tierarten informiert Tabelle 8.

Der folgenden Tabelle läßt sich entnehmen, daß sich die HCB-Anreicherung beim Kaninchen in Fett, Leber, Herz, Gehirn, Nieren, Lunge, Milz und Blut etwa wie 966/125/36/31/30/19/15/1 verhält (79). Bei diesen Untersuchungen wurde außerdem beobachtet, daß Hexachlorbenzol die Plazentarschranke passiert und sich in den Foeten dosisproportional ablagert. Dabei wurden in der foetalen Leber höhere Konzentrationen gefunden als in der mütterlichen Leber; im Gehirn waren die Verhältnisse umgekehrt (79).

Bei anderen Untersuchungen an Legehennen ergab sich eine HCB-Anreicherung in Fett, Leber, Muskel und Eidotter im Verhältnis 175/4/1/40 (10). Bei wachsenden Küken verhielten sich die Kon-

Tab. 8 Endogene Verteilung von HCB in tierischen Geweben (ppm)

Tierart	Ratte	Kaninchen		L	B	J	Falken	
HCB-Belastung	Dauer (Tg)	28	26	52	27	65		
	Konz (ppm)	0,1	1,0	10,0	1,0	50,0		200,0
Geschlecht	m	w						
Gesamtkörper					0,24		172,0	146,0 172,0 2100,0 1520,0
Federn							73,0	65,0 101,0 334,0 748,0 610,0
Blut	0,86	0,88	0,01	0,08	0,34		3,9	2,8 13,0
Fett	239,0	265,0	7,76	58,8	349,0	28,0	1,6	2,1
Muskel						0,24		
Gehirn	12,4	6,5	0,15	1,22	12,1		22,0	13,0 23,0 510,0 465,0 1170,0
Lunge			0,24	0,9	6,89			
Herz	10,6	9,0	0,82	3,45	11,3			
Leber	10,9	11,8	1,18	15,7	37,0	1,4	0,043	0,95 38,0 49,0 40,0 348,0 535,0 2600,0
Milz	10,5	4,6	0,12	0,95	5,18			
Niere	9,6	7,3	0,58	2,57	9,95			
Ovar				4,2				
Ei				5,0		5,0		
Literatur	80	80	79	79	10	19	11	81 81 81 81 81

B Broiler
 J Junghenne
 L Legehenne;
 m männlich
 w weiblich

zentrationen in Fett, Leber und Muskel wie 230/6/1 (11).

Die vorstehenden Verteilungsverhältnisse erwecken den Eindruck, daß bei der endogenen HCB-Verteilung auch artspezifische Faktoren eine Rolle spielen könnten.

3.3. Metabolismus

Eine von PARKE et al. (56) durchgeführte Analyse der Metabolisierung von chlorierten Benzolen kam zu dem Ergebnis, daß ein Umbau oder Abbau von Hexachlorbenzol im tierischen Organismus zweifelhaft ist. Neuere Untersuchungen zeigten jedoch, daß Hexachlorbenzol zu einem geringen Prozentsatz metabolisiert wird (50, 52). Dabei erfolgt eine Dechlorierung und ein Umbau zu chlorierten Phenolen. Als Metaboliten wurden Pentachlorbenzol, Tetrachlorbenzol, Pentachlorphenol und Trichlorphenol festgestellt.

Die Inkubation von Hexachlorbenzol in Organhomogenaten von Leber, Lunge, Niere und Dünndarm ergab Spuren von chlorierten Benzolen. Nierenhomogenate zeigten die größte Aktivität. Nach Zugabe von NADPH konnten in Leberzellhomogenaten auch verschiedene Chlorphenole nachgewiesen werden (52).

Eine quantitative Untersuchung des Metabolismus von Hexachlorbenzol bei Ratten und Rhesusaffen liegt von ROZMAN vor (63). Im Laufe von 40 Tagen nach einer einmaligen HCB-Dosis von 0,4 - 0,6 mg/kg Körpergewicht hatten Ratten 3,2 - 3,9 % als Pentachlorbenzol im Kot ausgeschieden. Das Verhältnis von Hexachlorbenzol zu Pentachlorbenzol in der Leber nach 40 Tagen lag bei 51,4 - 62,1 : 48,6 - 37,9.

Ähnlich behandelte Rhesusaffen schieden im Urin 0,5 % Hexachlorbenzol; 0,4 - 0,8 % Pentachlorbenzol und 1,0 - 1,2 % Pentachlorphenol aus (63).

KOSS und KORANSKY wiesen neben den bisher erwähnten Metaboliten noch Tetrachlorhydrochinon, Pentachlorthiophenol und Tetrachlorthiophenol im Urin von Ratten nach, denen 2 oder 3 mal 260 und 390 mg/kg Körpergewicht Hexachlorbenzol in die Bauchhöhle injiziert worden war (43).

3.4. Speicherung

Schafe, die 18 Wochen lang einer Belastung von 0,1; 1,0; 10,0 bzw. 100,0 ppm Hexachlorbenzol ausgesetzt waren, speicherten in ihrem Körperfett das 7- bis 9fache der im Futter enthaltenen Konzentrationen (9).

Das Verhältnis von Hexachlorbenzol im Fett zu Hexachlorbenzol im täglichen Futter bei Legehennen betrug nach 6monatiger Versuchsdauer 21 - 31 : 1 (10).

Über die Rückstandsbildung von Hexachlorbenzol in Organen von Hühnern und Ratten geben die Tabellen 9 und 10 Auskunft.

Tab. 9 HCB-Speicherung in Legehennen nach oraler HCB-Belastung (ppm) (10)

Organ	HCB-Belastung (ppm)	Belastungsdauer (Wochen)			
		8	13	21	26
Fett	0,1	1,8	3,2	3,3	3,8
Leber	0,1	0,11	0,06	0,08	0,13
Fett	10,0	86,0	167,0	210,0	330,0
Leber	10,0	3,4	4,0	3,6	5,1

Bei Ratten wurden bis zum 7. Tag nach oraler Verabreichung 70 % einer einmaligen HCB-Dosis zum größten Teil im Depotfett retiniert (52).

An Ratten ist weiterhin untersucht worden, ob die Enzyminduktion durch Phenobarbital und Tetrachlorkohlenstoff eine Auswirkung auf die Speicherung oder den Ausbau von Hexachlorbenzol hat. Es ergab sich dabei keine Korrelation (80).

Die HCB-Speicherung im tierischen Organismus wird durch das gleichzeitige Vorhandensein von p,p'-DDT und Dieldrin nicht beeinflusst (19). Dagegen beeinträchtigt Hexachlorbenzol die Speicherung von Dieldrin (8). Junge und ausgewachsene Ratten, die 10 Wochen mit 50 bzw. 100 ppm Hexachlorbenzol und 1 ppm Dieldrin im Futter belastet worden waren, speicherten gegenüber den ausschließlich mit Dieldrin behandelten Kontrolltieren nur die hal-

Tab. 10 HCB-Rückstände in Plasma und Körperfett von Ratten nach 3monatiger oraler HCB-Belastung (ppm) (80)

Geschlecht	HCB-Belastung (ppm)	Plasma HCB-Entzug (Tage)			Körperfett HCB-Entzug (Tage)		
		0	15	30	0	15	30
männlich	20	0,84	0,41	0,38	250,0	140,0	110,0
weiblich	20	0,85	0,55	0,5	280,0	230,0	200,0
männlich	40	2,0	0,84		500,0	350,0	
weiblich	40	2,3	1,2		550,0	460,0	

be Menge Dieldrin. Hexachlorbenzol scheint demnach entweder die Ablagerung von Dieldrin zu verhindern oder aber seine Ausscheidung bzw. Metabolisierung zu fördern (8).

Auch Metaboliten von Hexachlorbenzol sollen im Organismus gespeichert werden (52). Beispielsweise konnte Pentachlorbenzol noch 40 Tage nach einer einmaligen oralen Dosis von Hexachlorbenzol im Fett und in der Leber von Rhesusaffen nachgewiesen werden (63). Dabei ist jedoch offen, ob es sich um eine echte Speicherung (Bildung von Rückständen) oder die Anwesenheit von kontinuierlich gebildeten Metaboliten handelt.

3.5. Kinetik und Ausscheidung

Der Anstieg der HCB-Konzentration in Geweben von chronisch belasteten Schafen, die mit 0,1 bis 100,0 ppm belastet wurden, ist bei niedriger oraler Dosierung steiler als bei hoher Dosierung. Ein Gleichgewicht zwischen Anreicherung und Ausscheidung wird bei geringem HCB-Gehalt im Futter schneller erreicht als bei hohem HCB-Gehalt. Der Einbau in die Gewebe erfolgt wesentlich schneller als der Ausbau. Der Ausbau geht bei hohen Konzentrationen in den Organen rascher vor sich als bei niedrigem HCB-Spiegel (9).

Die Ausscheidung von Hexachlorbenzol erfolgt auf Grund seiner lipophilen Eigenschaften größtenteils in Milch und Eiern (2, 10, 70). Australische Humanmilchproben enthielten durchschnittlich 15,6 ppb (70). Der Schwankungsbereich von 45 Proben, die alle positiv waren, lag zwischen 2 und 79 ppb. In Deutschland wurden Konzentrationen von 153 ppb gefunden (2).

Bei einer 15 Tage dauernden Fütterung von 39 mg Hexachlorbenzol pro Tier und Tag an laktierende Kühe wurden Höchstwerte von ca. 4 ppm im MilCHFett gemessen. Erst 100 Tage nach Unterbrechung der HCB-Zufuhr sanken die Konzentrationen im MilCHFett unter die gesetzlich vorgeschriebenen 0,5 ppm. Insgesamt wurden 20 bis 30 % der verabreichten HCB-Menge während einer Laktationsperiode mit der Milch ausgeschieden (62).

Die biologische Halbwertszeit für die Ausscheidung von Hexachlorbenzol bei laktierenden Kühen schwankte zwischen 29 und 64 Tagen, nachdem den Tieren 60 Tage lang 5 oder 25 mg Hexachlorbenzol pro Tier und Tag mit dem Futter verabreicht worden war (24). Bei Schafen liegt sie zwischen 10 und 18 Wochen (9), bei Legehennen beträgt sie 11 ± 3 Wochen (10). Sie ist bei japanischen Wachteln mit ungefähr 3 Wochen erheblich kürzer (82).

Über die Niere wird sehr wenig Hexachlorbenzol ausgeschieden. Nur 1 % einer einmaligen oralen Dosis konnten innerhalb von sieben Tagen nach der Verabreichung im Harn von Ratten wiedergefunden werden; 16 % der Dosis fand man in den Faeces. Dagegen werden Metaboliten auch im Harn ausgeschieden. Ein Beispiel sind Chlorphenole, die wegen ihrer Polarität besser wasserlöslich sind als Hexachlorbenzol (20).

In der Atemluft von Kaninchen konnte nach oraler Applikation kein Hexachlorbenzol nachgewiesen werden. Sechs Prozent der oral verabreichten Menge wurden innerhalb von fünf Tagen über den Kot ausgeschieden (56).

25 Wochen nach Beendigung einer HCB-Fütterung von Legehennen war das im Körper gespeicherte Hexachlorbenzol über das Ei nahezu vollständig ausgeschieden worden (10). Einige Daten dazu werden in Tabelle 11 angegeben.

Tab. 11 Ausscheidung von HCB in das Hühnerei (ppm) (10)

HCB im Futter (ppm)	Dauer der HCB-Fütterung (Wochen)			Unterbrechung der HCB- Fütterung (Wochen)		
	4	13	26	4	11	18
0,1	0,30	0,77	0,65	0,64	0,35	0,27
10,0	15,0	36,0	55,0	56,0	28,0	14,3

4. Toxikologische Eigenschaften

4.1. Toxizität

4.1.1. Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Hexachlorbenzol für Vögel und Säugetiere einschließlich Mensch ist gering (75, 81).

Die orale letale Dosis für japanische Wachteln beträgt 6,4 g/kg (75).

Die orale LD₅₀ für Ratten wurde zu mehr als 10 g/kg Körpergewicht bestimmt (57, 75).

4.1.2. Chronische Toxizität

Im Gegensatz zur akuten Toxizität ist die chronische bzw. die subchronische Toxizität von Hexachlorbenzol sehr viel bedeutender.

Die Empfindlichkeit verschiedener Tierarten bei chronischer Fütterung von Hexachlorbenzol ist unterschiedlich.

Die japanische Wachtel scheint empfindlicher zu sein als die Ratte. Alle 12 Wachteln starben nach 1monatiger oraler Behandlung mit 500 ppm (82), während von 33 Ratten, die einer oralen Belastung von 2000 ppm ausgesetzt waren, nach einem Monat nur 13 Tiere verendeten (55).

4.1.2.1. Vögel

Über die chronische Toxizität von Hexachlorbenzol für japanische Wachteln informiert Tabelle 12.

Aus der Tabelle ergibt sich, daß innerhalb eines Monats alle Versuchstiere starben, die mit 500 ppm Hexachlorbenzol gefüttert worden waren. Von der 20 ppm-Gruppe überlebten sämtliche Wachteln den Fütterungsversuch, jedoch zeigten sie alle pathologisch-anatomische Vergiftungssymptome; klinische Symptome waren nicht erkennbar. Konzentrationen im Futter, die bei Wach-

teln längere Zeit keine Effekte hervorrufen, liegen bei weniger als 20 ppm (82). Andere Untersuchungen ergaben, daß 1 ppm Hexachlorbenzol im Futter keine Schädigung bei Wachteln verursacht (81). Greifvögel, die meist tot gefunden worden waren, hatten in ihrer Leber eine gleich große Menge Hexachlorbenzol gespeichert wie Wachteln, denen täglich eine 20 ppm enthaltende Futtermischung verabreicht worden ist. Es scheint, daß Greifvögel noch empfindlicher sind als Wachteln. Deshalb ist nicht auszuschließen, daß die Saatgutbehandlung mit Hexachlorbenzol schädliche Folgen für Saatgut-fressende Vögel und Greifvögel, die Körnerfresser erlegen, haben kann (82).

Tab. 12 Sterberate japanischer Wachteln bei chronischer HCB-Fütterung (82)

Fütterungsdauer	HCB-Belastung (ppm)			
	2500,0	500,0	100,0	20,0
1 Woche	4/12	0/12	0/12	0/12
1 Monat	8/12	12/12	1/12	0/12
2 Monate			11/12	0/12
3 Monate				0/12

Von zwei Falken, die mit 400 ppm belastet waren, starb nach 62 Tagen ein Tier. Die Konzentration in dessen Leber (2600 ppm) unterschied sich von dem HCB-Gehalt der Leber (535 ppm) des Tieres, das nach 80 Tagen getötet worden war, um das 5fache. Der HCB-Gehalt der Gehirne der zwei Tiere unterschied sich in entsprechender Weise um das ca. 1,5fache (1170 bzw. 748 ppm) (81).

In den Niederlanden enthielt die Leber von tot oder sterbend aufgefundenen Sperbern, Eulen, Falken und Bussarden durchschnittlich 70 ppm Hexachlorbenzol in der Leber. Der höchste Wert lag bei 862 ppm (81).

4.1.2.2. Säugetiere

Von 33 Ratten, die täglich 2000 ppm Hexachlorbenzol mit dem Futter erhielten, starben in einem Monat 13 Tiere. Die gestorbenen und überlebenden Tiere zeigten klinische und pathologisch-anatomische Vergiftungssymptome (55).

Bei einem zweiwöchigen Rattenversuch sollte die enzyminduzierende Grenzkonzentration von Pestiziden ermittelt werden. Die niedrigste wirksame HCB-Konzentration im Futter betrug 50 ppm, der no effect level 20 ppm. Keine histopathologischen Veränderungen verursachten 25 ppm bei 90tägiger Versuchsdauer (18).

4.1.2.3. Mensch

Über die akute Toxizität von Hexachlorbenzol für den Menschen liegen noch keine Untersuchungen vor. Seine chronische Toxizität beweisen die erwähnten Massenvergiftungen (15) in der Türkei nach dem Konsum von gebeiztem Getreide mit einem annähernden HCB-Gehalt von 200 ppm. Die dabei aufgenommene tägliche HCB-Dosis läßt sich nur schätzen. NIGOGOSYAN vermutet eine Tagesdosis von 0,05 bis 0,2 mg pro Person (15).

In einer Empfehlung der FAO/WHO wird die annehmbare HCB-Tagesmenge (ADI, acceptable daily intake), die von einem Menschen ohne schätzbares Risiko aufgenommen werden kann, auf 0,0006 mg/kg Körpergewicht geschätzt (22).

4.2. Biochemische Wirkungen

Hexachlorbenzol verursacht verschiedene biochemische Wirkungen, die sich im wesentlichen auf eine Beeinflussung von Enzymaktivitäten zurückführen lassen.

4.2.1. Enzymaktivierung

Eine aktivierende Wirkung mit Beschleunigung der Metabolisierung körpereigener und körperfremder Stoffe ist bei Ratten be-

kannt für Demethylasen (18, 81), Hydrolasen (18, 81), Oxidasen (18) und die NADPH-Cytochrom c-Reduktase (29). Nicht beeinflußt wird die UDP-Glucuronyl-Transferaseaktivität (29). Besonders wichtig wegen ihrer klinischen Wirkungen ist die Aktivitätssteigerung der δ -Aminolävulinsäure-Synthetase (ALA-Synthetase) (36, 68, 75, 77, 81). Es handelt sich dabei um ein Enzym, das den geschwindigkeitsbegrenzenden Schritt bei der Biosynthese von Hämoproteiden katalysiert (84) (s. Abb. 1) und bei einer Aktivitätssteigerung die biogene Porphyrinsynthese stimuliert. Eine zusammenfassende Darstellung der Porphyrin-Biosynthese findet sich in Abbildung 1.

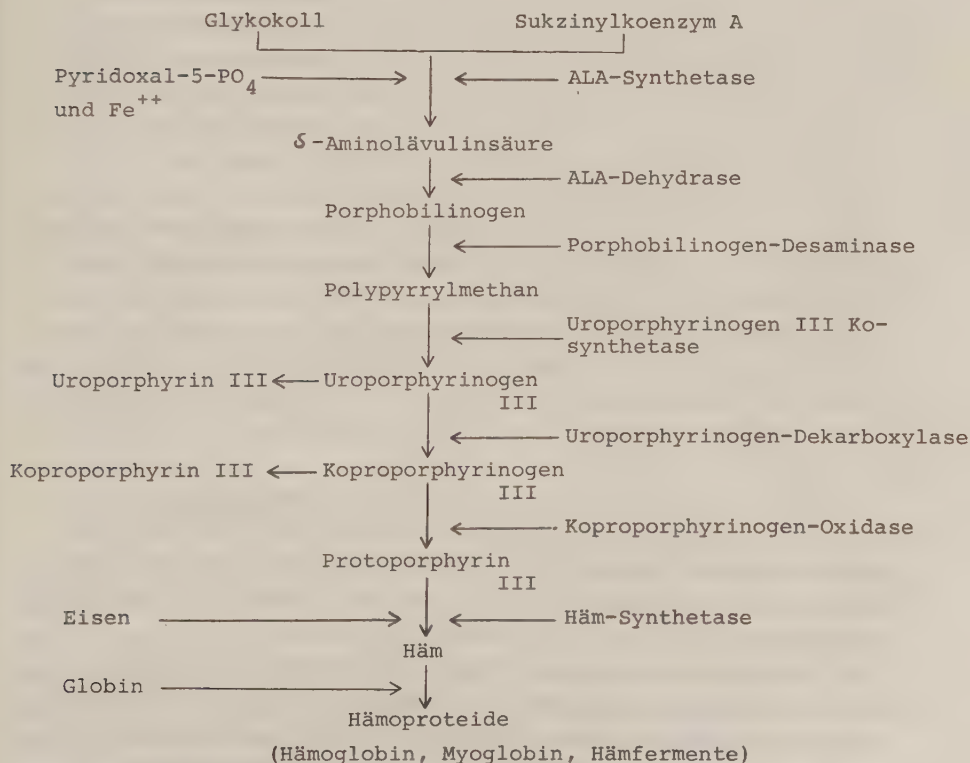


Abb. 1 Biosynthese von Hämoproteiden (23, modifiziert)

Die Aktivitätssteigerung der ALA-Synthetase durch Hexachlorbenzol ist bei Ratten bekannt, deren Futter 2000 ppm enthielt. Noch Monate nach Ende der 10wöchigen Belastungsdauer war ein Anstieg der ALA-Synthetaseaktivität zu bemerken (68). Bei Wachteln wird die ALA-Synthetaseaktivität schon durch eine Futterkonzentration von 500 ppm stimuliert (75).

Nach GRANICK (27) wird die ALA-Synthetasebildung über einen sogenannten "feed-back-Mechanismus" mit Hilfe einer Repressor-substanz gesteuert, welche aus einem Apo-Repressor und einem Co-Repressor besteht. Co-Repressor sei das Häm, das mit dem Apo-Repressor die aktive Repressorsubstanz bilde. Danach wäre der Häm-pool Stellglied des Regelkreises, und Induktoren der ALA-Synthetase würden mit dem Häm um den Apo-Repressor konkurrieren.

Neben einer Enzyminduktion wird auch eine Abbauehemmung der ALA-Synthetase durch Hexachlorbenzol für die Aktivitätssteigerung dieses Enzyms verantwortlich gemacht (60). Begründung für diese Auffassung ist der Befund, daß Hexachlorbenzol initial den Porphyrinspiegel im Organismus erhöht, o h n e daß eine Aktivitätssteigerung der ALA-Synthetase nachweisbar ist (60, 74, 81); die Aktivitätssteigerung im c h r o n i s c h e n Versuch wird mit der erwähnten Abbauehemmung erklärt.

Falken, die mit ca. 200 ppm über eine Dauer von 65 Tagen belastet wurden, zeigten weder eine Aktivitätssteigerung der ALA-Synthetase noch eine vermehrte Porphyrinbildung sondern lediglich die später beschriebenen klinischen Symptome (Tremor, Federplustern) (81). STRICK und WIT (76) sehen ebenfalls keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen einer durch Porphyrine hervorgerufenen Leberfluoreszenz und einer ALA-Synthetase Aktivitätssteigerung.

In gewissen Gegensatz dazu stehen frühere Untersuchungen von SIMON (68). Er stellte bei Ratten, die 10 Wochen lang mit 2000 ppm HCB behandelt wurden, ca. 4 Wochen nach Versuchsbeginn eine Induktion der ALA-Synthetase fest, der eine vermehrte Porphyrinausscheidung im Abstand von einer Woche folgte.

Die Biosynthese und Ausscheidung von Porphyrinkörpern scheinen empfindliche Indikatoren für eine HCB-Vergiftung zu sein (76).

SIMON (68) fand bei seinen Versuchen ferner eine erhöhte Aktivität der Transaminasen (SGOT, SGPT). Der Albumin-Globulin-

Quotient war verkleinert. Diese Befunde weisen auf eine Leberläsion hin. Da die saure Phosphatase nach 10 Wochen noch unverändert war, nimmt er an, daß die Leberzelllysosomen noch nicht geschädigt waren.

Eine 3monatige Hexachlorbenzol-Belastung mit 40 ppm und anschließende 15tägige Phenobarbital-Behandlung mit 25 mg/kg Körpergewicht verstärkten die Aktivität der Anilin-Hydroxylase und N-Demethylase bei Ratten (80). Dem ist hinzuzufügen, daß schon Phenobarbital allein enzyminduzierende Eigenschaften besitzt.

4.2.2. Enzymhemmung

Ein anderes Enzym des Porphyrinstoffwechsels, die Uroporphyrinogen-Dekarboxylase, wird durch Hexachlorbenzol gehemmt (36, 78). Die Folge ist auch hier eine Störung des Porphyrinstoffwechsels (78) mit Anstau von Koproporphyrinogenvorstufen bzw. deren Metaboliten, z. B. Uroporphyrin III (64, 74). Diese Wirkung wird verstärkt durch eine Eisenbelastung (67, 78), da Eisen die Uroporphyrinogen-Dekarboxylase gleichfalls hemmt (67, 78).

Die Aktivität der Kreatinkinase war bei Ratten nach 9monatiger Dosierung von 160 ppm um die Hälfte verringert (29).

Die Plasmacholinesterase heranwachsender Ratten war nach einer 3monatigen HCB-Behandlung mit 40 ppm unverändert, nach zusätzlicher 4maliger Behandlung mit Tetrachlorkohlenstoff trat ebenso wie bei der Anilin-Hydroxylase und N-Demethylase eine Aktivitätshemmung ein (80).

4.2.3. Sonstige biochemische Wirkungen

Schließlich soll Hexachlorbenzol noch durch Verschiebung des Redoxstatus der Leber in den Porphyrinstoffwechsel eingreifen. Nach mehreren Untersuchungen verursacht es eine Verschiebung des Konzentrationsverhältnisses NAD^+/NADH zugunsten des NAD^+ (78) mit der Konsequenz einer vermehrten Oxidation von Porphyrinogenen zu Porphyrinen. Die Verschiebung des Redoxstatus geht auch aus einer Vergrößerung des Pyruvat-Laktat-Verhältnisses hervor (36, 78).

Eine Verringerung des Gehaltes an Cytochrom-P₄₅₀ und -b₅ von mikrosomalen Leberzellfraktionen bei ausgewachsenen Ratten zeigte sich nach 5maliger Verabreichung von 10 mg Eisendextran und nachfolgender 2monatiger HCB-Belastung mit 3000 ppm (0,3 %) im Futter (78).

Bei Falken, die mit HCB-kontaminierten Mäusen (250 ppm im Futter) gefüttert worden waren, wurde nach 4 Wochen keine Beeinflussung des Hämoglobingehaltes des Blutes, der Erythrozytenzahl, des Hämatokritwertes und der SGOT-Aktivität beobachtet (81).

Die Metabolisierung von Pentobarbital und Zoxazolamin wird nach 10monatiger Verabreichung von 20 ppm Hexachlorbenzol signifikant beschleunigt, was sich beim Barbiturat in einer Verkürzung der Schlafzeit bei Ratten äußert (29).

Der Ammoniumspiegel im Blut von Meerschweinchen, deren Futter 0,5 % Hexachlorbenzol enthielt, war um das 2- bis 3fache erhöht, wobei die Tiere 8 bis 10 Tage nach Beginn der Belastung starke neurologische Symptome zeigten und bald darauf verendeten. Die unten näher beschriebenen Symptome scheinen eine biochemische Ursache zu haben, die mit der erhöhten Ammonium-Konzentration im Blut zusammenhängen könnte (17).

4.3. Klinisches Vergiftungsbild

Das am häufigsten anzutreffende Symptom der HCB-Vergiftung bei Mensch und Tier ist die Porphyrie, der die erörterte Störung des Porphyrinstoffwechsels zugrundeliegt (15, 29, 36, 55, 68, 75, 77, 78, 81). Dabei werden die Porphyrine vermehrt in Organen und Geweben gefunden und mit dem Harn ausgeschieden (68). Wegen ihrer fluoreszierenden Eigenschaften können diese Substanzen unter blau-violetttem Licht (Wood'sche Lampe, 400 nm) in Geweben und Organen erkannt werden (76).

Nach dem Konsum von Saatgetreide, das mit Hexachlorbenzol vorbehandelt worden war, erkrankten in der Türkei von 1955 bis 1959 ca. 3000 Personen an porphyria cutanea tarda (15, 59, 66). Kinder und Heranwachsende sowie männliche Personen waren am häufigsten betroffen, wie aus Tabelle 13 hervorgeht.

Tab. 13 Alters- und Geschlechtsverteilung von HCB-verursachter Porphyrie bei Menschen in der Türkei (15)

Alter (Jahre)	Geschlecht		Total
	männlich	weiblich	
4 - 9	113	36	149
10 -14	96	36	132
15 -19	21	6	27
20 -29	15	1	16
30 -39	9		9
40 -49	5	2	7
50 und älter	6	2	8
Total	265 (76,1 %)	83 (23,9 %)	348

Im Gegensatz hierzu ist von Ratten bekannt, daß die porphyrinogene Wirkung von Hexachlorbenzol bei weiblichen Tieren ausgeprägter ist als bei männlichen (28, 47).

Allgemeinbefinden. HCB-vergiftete Menschen leiden unter subfebrilen Temperaturen, Anorexie, Gewichtsverlust und Muskelschwund (15).

Falken, die 58 bis 80 Tage mit 400 ppm belastet wurden, zeigten Gewichtsverlust und Sträuben des Gefieders (81).

Bei Hennen hatten 100 ppm nach 30 Wochen keine Auswirkung auf das Allgemeinbefinden (10).

Wachstumsrate. Die Wachstumsrate von Schafen war nach 18wöchiger Aufnahme von Futter mit 100 ppm Hexachlorbenzol um ein Drittel schlechter als bei Kontrolltieren. Bei 10 ppm war kein derartiger Effekt gegeben (9).

Konzentrationen von 100 ppm Hexachlorbenzol im Futter hatten bei heranwachsenden Küken nach 6 Monaten keine Auswirkungen auf die Wachstumsrate (11).

Haut. Die Porphyrie des Menschen nach chronischer Aufnahme von Hexachlorbenzol äußert sich vor allem in Form von Hautläsionen nach Lichtexposition (15, 66). In mild verlaufenden Fällen kommt es an den exponierten Hautstellen zu Blasenbildung mit klarem, flüssigem Inhalt und Ablagerung von dunklem Pigment in den oberen Keratinlagen. Nach dem Zerplatzen der Blasen bilden sich

Krusten, die unter Zurücklassung von depigmentierten Stellen abheilen.

Das Krankheitsbild fortgeschrittener Fälle prägen große Blasen, verkrustete Ulcera, Depigmentationen, atrophische Narben, Alopezie (66), Korneatrübung, atrophische Hände und Hypertrichosis. Im weiteren Verlaufe treten schwarze Hautverfärbungen an lichtexponierten Stellen auf. Bei erwachsenen weiblichen Personen waren Hyperpigmentierungen dieser Art die einzigen Hautveränderungen bei dieser Erkrankung (15).

Zwanzig bis dreißig Tage nach Unterbrechung der HCB-Zufuhr heilten die Hautläsionen wieder ab. In den folgenden Sommern wurden jedoch oft Rückfälle gesehen (15, 66). Vermutlicherweise blieb der pathologische Zustand der Leber bestehen und das Hinzukommen von bestimmten äußeren Faktoren löste erneut eine Porphyrie aus (68).

Alopezie und verkrustete hämorrhagische Wunden wurden auch bei Ratten beobachtet, die 21 Tage lang 3000 ppm Hexachlorbenzol erhielten (77).

Nervensystem. Bei Menschen traten nach HCB-Vergiftungen keine neurologischen Störungen auf (15, 66).

Ratten zeigten bei 9monatiger täglicher Aufnahme von Futter mit 160 ppm keine Nervenschäden (29). Mit 2000 ppm vergiftete Ratten verendeten unter Tremor, Ataxie, Schwäche und Paralyse (55). Meerschweinchen zeigten nach 8- bis 10tägiger Aufnahme von 0,5 % Hexachlorbenzol im Futter Tremor der Extremitäten, gelegentliche klonische Krämpfe und allgemeine Schwäche. An gleichbehandelten Mäusen wurden Tremor, der den ganzen Körper erfaßte, und klonische Krämpfe der Hintergliedmaßen gesehen. Beide Tierarten waren übererregbar und reagierten verstärkt auf Berührungsreize (17).

Wie erwähnt, scheinen die neurologischen Symptome mit einem erhöhten Ammoniumspiegel im Blut in Beziehung zu stehen (17). DE MATTEIS sieht jedenfalls keinen direkten Zusammenhang zwischen den nervösen Störungen und dem gestörten Porphyrinstoffwechsel, da er bei HCB-vergifteten Tieren keine Porphyrie beobachten konnte (17).

Leber. Bei HCB-geschädigten Menschen wurde eine Vergrößerung und Schmerzhaftigkeit der Leber festgestellt (15).

Harn. Der Urin von Menschen nach HCB-Intoxikation nimmt eine dunkelrote Farbe an (15, 66). Fluoreszierende Eigenschaften des Urins (66) lassen auf das Vorhandensein von Porphyrinen schließen (15, 66, 68).

Auch im Harn von Ratten (36, 77) und Kaninchen (17) wurden Kopro- und/oder Uroporphyrine nachgewiesen.

Fruchtbarkeit. Die Eiproduktion japanischer Wachteln war nach 3 Monaten bei 20 ppm Hexachlorbenzol unbeeinflusst. Die Schlupfrate der fruchtbaren Eier war reduziert, die Fruchtbarkeit jedoch unverändert (82). Die Fruchtbarkeit und Schlupfrate der Eier von Legehennen war nach 6 Monaten bei HCB-Gaben bis zu 100 ppm nicht verändert (10). Der Beginn der Legeleistung heranwachsender Hühner, die vom Schlüpfen an mit 100 ppm belastet worden waren, war gegenüber den Kontrolltieren um 1 1/2 Monate verzögert. Es bestehen jedoch Zweifel an der statistischen Auswertbarkeit dieser Befunde (11).

Immunität. Hexachlorbenzol kann nach ZIPRIN eine Immunsuppression bewirken (87). Bei männlichen Ratten, die 8 bis 10 Wochen lang mit 250 ppm Hexachlorbenzol belastet worden waren, stellte er eine verringerte Antikörperbindungsfähigkeit der aus der Lunge gewonnenen Makrophagen fest. Diese Störung der Antigen-Antikörperkomplexbildung kann zu einer Abwehrschwäche des Organismus führen, sie wird aber durch eine vermehrte Anzahl von Makrophagen kompensiert (37, 87).

Sonstige klinische Veränderungen. Eine Vergrößerung der regionalen Lymphknoten bei porphyrischen Menschen war zu fühlen (15). Andere Symptome wie Erythrodontie (15) und Schmerzen im Abdomen (15, 66) fehlten.

4.4. Pathologisch-anatomisches Vergiftungsbild

HCB-vergiftete Tiere zeigen bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung Veränderungen, die zum größten Teil auf eine Porphyrie hinweisen (17, 36, 55, 66, 68, 75, 77, 78, 81, 82).

Leber. Die Leber ist von allen Körperorganen am häufigsten in das von Hexachlorbenzol verursachte Krankheitsgeschehen einbezogen (17, 18, 29, 51, 55, 77, 80, 82).

Im Vordergrund steht eine Vergrößerung ihres absoluten und relativen Gewichts bei Menschen (15, 66) und Ratten (55, 77). Nach einer 3wöchigen Fütterung von Ratten mit 100 ppm Hexachlorbenzol fand man eine markante Vergrößerung der Hepatozyten, von denen viele eine oder mehrere eosinophile lamellenartige cytoplasmatische Körper enthielten. Das elektronenmikroskopische Bild dieser Körper ähnelte Fingerabdrücken oder Myelinstrukturen. Weiterhin sah man in den Leberzellen eine Proliferation des glatten endoplasmatischen Retikulums und die Bildung von großen Fetttröpfchen (51).

Rote Fluoreszenz in Lebern von Kaninchen (17), Ratten (68) und japanischen Wachteln (82) weisen auf die Ansammlung von Porphyrinkörpern hin. Fettige Nekrosen bzw. Degenerationen wurden bei Kaninchen gesehen (17). Veränderungen dieser Art fanden sich bei Ratten (55, 77) hauptsächlich im Gebiet der Zentralvene von Leberläppchen. Ein zusätzlicher Befund war eine vermehrte Anzahl von KUPFFERschen Sternzellen (55).

In den Lebern von japanischen Wachteln, die täglich Futter mit 2500 ppm Hexachlorbenzol erhielten und nach einer Woche verendeten, wurden Nekrosen und Degenerationen von Hepatozyten gesehen (82).

Nervensystem. Am Nervensystem von Kaninchen (79) und Wachteln (82) konnten trotz eindeutiger nervöser Symptome keine Abnormitäten festgestellt werden.

Knochen. In der Cortex der langen Röhrenknochen von Kaninchen (17), Ratten (55) und japanischen Wachteln (82) wurde eine rote Fluoreszenz gesehen.

Muskel. Im Skelettmuskel von verendeten oder getöteten Kaninchen, die mit 3000 ppm behandelt worden waren, fanden sich nekrotische Herde, Degenerationen und focale Calcifizierungen (17).

Niere. Nieren von Ratten, die 10 Wochen lang 2000 ppm mit dem Futter erhielten, und japanischen Wachteln, die bei einer Dosierung von 100 ppm nach einer Woche bzw. nach einem Monat starben, zeigten unter rotem Licht eine Fluoreszenz, die vor allem in der Rinde sichtbar wurde (68).

Foetus. Keine foetotoxischen Effekte wie foetalen Tod, Deformationen, Resorptionen oder Abort verursachten HCB-Konzentrationen bis zu 10 ppm im täglichen Futter von Kaninchen bei 27-tägiger Daueraufnahme (79).

Sonstige Organe. Keine Auswirkungen hatte Hexachlorbenzol auf Herz, Milz und Niere von ausgewachsenen weiblichen und männlichen Wachteln, die 3 Monate lang 20 ppm Hexachlorbenzol oral erhielten (81, 82).

Blut. Fluoreszenz war im Plasma von weiblichen Ratten, die 11 Wochen lang 2000 ppm mit dem Futter bekamen, zu sehen. Blutkörperchen zeigten keine Fluoreszenz (68).

Thymus. Bei Rhesusaffen wurde nach 60-tägiger Applikation von 8 bis 128 ppm eine Reduktion oder ein Fehlen von Thymuslappen gesehen. Der Grad dieser Veränderungen war dosisabhängig (33).

Ovar. Die Eierstöcke der gleichen Tiere waren ebenfalls dosisabhängig verändert: Es fand sich eine Zunahme der Primärfollikel, des Germinalepithels und des Stromas (33).

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Problemstellung

Die Problemstellung der eigenen Untersuchungen umfaßt die experimentelle Klärung der Rückstandsbildung von Hexachlorbenzol in Organen und Geweben von Legehennen bei chronischer HCB-Belastung mit dem Futter (Invasion) und nach deren Unterbrechung (Evasion) sowie die Ermittlung des Konzentrationsverlaufes von Hexachlorbenzol in Blut und Exkrementen (im folgenden als Kot bezeichnet) während des Invasions- und Evasionsstadiums.

2. Versuchsplan

Versuchsabwicklung und -dauer sowie Anzahl der Versuchstiere und deren Sollbelastung mit Hexachlorbenzol gehen aus der folgenden Übersicht hervor.

Versuchsstadium	t	Versuchsgruppe	n	HCB-Sollbelastung mit dem Futter (ppm)
Vorversuch	14	I	10	0,0
		II	10	0,0
		III	10	0,0
		IV	10	0,0
		V	10	0,0
Haupt- Versuch	70	I	10	0,0
		II	10	0,1
		III	10	1,0
		IV	10	10,0
		V	10	100,0
Haupt- Versuch	91	I	5	0,0
		II	5	0,0
		III	5	0,0
		IV	5	0,0
		V	5	0,0

Der Vorversuch diente einer Erhebung von Kontrollwerten für Fut-
teraufnahme, Körpergewichtsentwicklung und den unvermeidbaren
HCB-Gehalt des Blutes und des Kots.

Im Verlauf des anschließenden Hauptversuchs wurden die Versuchs-
gruppen II bis V 70 Tage lang mit HCB-haltigem Futter ernährt
(Invasion), wobei die vorgesehene Sollbelastung nicht realisiert
werden konnte.

Dann wurden von jeder Gruppe je fünf Tiere getötet und Organpro-
ben entnommen. Die restlichen Tiere erhielten nun 91 Tage lang
HCB-freies Futter und wurden schließlich ebenfalls zur Gewinnung
von Probenmaterial getötet.

3. Versuchstiere, Versuchstierhaltung

Als Versuchstiere wurden 50 ca. 24 Wochen alte Legehennen
("Shaver Starcross") des Geflügelhofes Bernd ADLEFF, Grasslfing,
4 Wochen vor Beginn des Vorversuchs in Einzelkäfigen aufge-
stellt.

Das Lichtprogramm wurde von anfänglich 6 Stunden pro Tag um wö-
chentlich eine halbe Stunde auf 14 Stunden verlängert. Die Stall-
temperatur schwankte zwischen 12,4 und 17,4° C; die relative
Luftfeuchtigkeit betrug ca. 70 %.

4. Futter

Die Zusammensetzung des pelletierten Legehennen-Alleinfutters
der Firma ALTROGGE, Lage/Lippe, wird nachfolgend angeführt
(Herstellerangaben):

Zusammensetzung (Gew%):

- Mais	40,0
- Weizen	15,0
- Sojaschrot	12,0 (extrahiert und getoastet)
- Maiskleber	10,0
- Weizenkleie	7,0
- Grünmehl	5,0

- Fischmehl	3,0
- Kohlensaurer Kalk	6,3442
- Phosphorsaurer Kalk	0,9
- Spurenelemente	0,1558
- Vitamine	0,3
- Paprika	0,2
- DL-Methionin	0,1

mit folgenden wertbestimmenden Bestandteilen (Gew%):

- Rohprotein	16,5
- Rohfaser	6,5
- Calcium	2,8
- Phosphor	0,6

sowie Vitaminzusätzen (pro kg Gesamtfutter):

- Vitamin A	12000	IE
- Vitamin B ₂	5,4	mg
- Vitamin D ₃	1500	IE

und sonstigen Mineralstoffzusätzen (Gew%):

- FeSO ₄ ·7H ₂ O	0,0350
- MgSO ₄ ·7H ₂ O	0,0750
- MnSO ₄ ·7H ₂ O	0,0300
- CuSO ₄ ·5H ₂ O	0,0080
- ZnO	0,0075
- CoSO ₄ ·7H ₂ O	0,0001
- NaF	0,0001
- KJ	0,0001

Zur Einmischung in das Futter wurde Hexachlorbenzol in Aceton gelöst und von der Firma ALTROGGE vor dem Pelletieren durch 3 Mischvorgänge in 0,5 bzw. 2,5 bzw. 100 kg Versuchstierfutter eingearbeitet.

5. Versuchsdurchführung

Den Versuchstieren standen während des Vor- und Hauptversuches Futter und Leitungswasser ad libitum zur Verfügung.

Wöchentlich wurden die Futteraufnahme jeder Versuchsgruppe und

das Körpergewicht der einzelnen Versuchstiere bestimmt. Im gleichen Rhythmus erfolgte die Gewinnung von ca. 1,0 ml Blut aus der Flügelvene, und dessen Untersuchung auf HCB-Rückstände.

Täglich wurde von jedem Tier eine Kotprobe (5 g) entnommen und gruppenweise nach gründlicher Vermengung in Aluminiumfolie verpackt und bei -20°C tiefgekühlt.

Den nach Versuchsplan getöteten Tieren wurden folgende Organ- bzw. Gewebeproben entnommen: Federn (seitliche Brustwand), Haut (wie bei Federn), Brustmuskulatur, Fett (Bauchhöhle), Leber, Ovar, Niere, Gehirn und Blut. Die Gewebeproben wurden eingewogen, in Aluminiumfolie verpackt und bei -20°C tiefgefroren.

Die HCB-Konzentrationen im Futter wurden anhand von je 6 Proben bestimmt.

6. HCB-Bestimmung

Zur Ermittlung der Rückstandsbildung in den Versuchstieren wurde Hexachlorbenzol aus den gesammelten Blut-, Organ- und Kotproben extrahiert und gaschromatographisch bestimmt.

6.1. Reagentien

Dabei kamen folgende Reagentien zur Anwendung:

- a) Aceton (CH_3COCH_3) reinst
MERCK, Darmstadt
- b) Aluminiumoxid (Al_2O_3) aktiv neutral (Aktivitätsstufe I) für die Säulenchromatographie
MERCK, Darmstadt
- c) Hexachlorbenzol (C_6Cl_6) zur Synthese
MERCK, Darmstadt
- d) n-Hexan (C_6H_{14}) rein
MERCK, Darmstadt
- e) Kieselgel (70-230 mesh ASTM) für die Säulenchromatographie
MERCK, Darmstadt

- f) Natriumsulfat (Na_2SO_4) wasserfrei reinst
MERCK, Darmstadt
- g) Seesand gereinigt
MERCK, Darmstadt
- h) n-Undecan ($\text{C}_{11}\text{H}_{24}$) zur Analyse
MERCK, Darmstadt

6.2. Vorbereitung und Reinigung von Geräten und Reagentien

Vor Gebrauch wurden die verwendeten Glas- und Porzellangeräte mit Aceton, Wasser plus Laborspülmittel und aqua dest. gespült.

Kieselgel wurde bei 130°C 4 Stunden lang getrocknet, im Exsikkator abgekühlt und mit 3 % aqua dest. versetzt.

Seesand, Natriumsulfat und Aluminiumoxid wurden im Muffelofen bei 800°C ebenfalls 4 Stunden lang gegläht und danach im Exsikkator abgekühlt. Dem Aluminiumoxid wurde 5 % aqua dest. zugesetzt.

Das als Lösungsmittel verwendete Hexan wurde mit Aluminiumoxid in einer 60 cm langen Glassäule mit einem Innendurchmesser von 3 cm gereinigt, wobei 1 Säulenfüllung für 2,5 l Hexan ausreichte und die ersten 200 ml Durchlauf verworfen werden mußten.

6.3. Probenaufbereitung

6.3.1. Organ- und Gewebeaufbereitung

Wasserentzug. Von den Organ- und Gewebeproben wurde ca. 1 g mit 10 g Seesand und 10 g Natriumsulfat verrieben.

HCB- und Fettextraktion. Nach quantitativer Überführung der so vorbereiteten Probe in eine mit Watte abgeschlossene 50 cm lange und 1,5 cm dicke Glassäule erfolgte die Hexachlorbenzol-Extraktion mit 50 ml Hexan. Der Extrakt wurde in einem Rundkolben aufgefangen und mit Hilfe eines Rotationsverdampfers auf 2 ml

eingengt.

Fettabtrennung. Zur Abtrennung der Lipide vom eingengten Extrakt wurde dieser mit 3 mal 2 ml Hexan quantitativ auf eine 2 g Aluminiumoxid enthaltende Glassäule überführt und mit 20 ml Hexan eluiert.

Nach Einengung auf 2 ml ist das Eluat in einem zweiten gleichartigen Reinigungsschritt auf 2 g Kieselgel gegeben, der Durchlauf nach Zugabe von 0,1 ml Undecan vorsichtig zur Trockenen gebracht und in einer definierten Menge Hexan aufgenommen worden. Die nun vorliegende Lösung wird im folgenden als "Analyselösung" bezeichnet und ihr Volumen mit V_L symbolisiert

6.3.2. Blutaufbereitung

Von den entnommenen Blutproben der Versuchstiere wurden gleiche Volumenteile gruppenweise zu Sammelproben zusammengefaßt und 5 ml derselben durch Zugabe von 2 ml aqua dest. hämolysiert sowie anschließend mit 5 ml Hexan 1 Minute lang durch Schütteln extrahiert. Die Trennung der wässerigen und der organischen Phase erfolgte durch 5 Minuten langes Zentrifugieren bei 6000 Upm. Die überstehende Hexanphase wurde direkt zur Hexachlorbenzolbestimmung verwendet.

6.3.3. Kotaufbereitung

Die Kotproben wurden zur Standardisierung des Wassergehaltes zunächst 24 Stunden lang unter dem Abzug luftgetrocknet und dann wie die Organ- und Gewebeproben verarbeitet.

6.4. Gaschromatographische Untersuchung und Auswertung

Die Hexachlorbenzolbestimmung erfolgte mit einem Gaschromatographen der Firma HEWLETT PACKARD (HP 5830A) der mit Elektro-neneinfangdetektor (15 mCi ^{63}Ni -Quelle) und automatischem Pro-

bengeber ausgestattet war. Als Trennsäule diente eine 8 Fuß lange Glassäule mit einem Innendurchmesser von 2 mm und einer Füllung von 3 % QF1 auf GasChrom QBW-DMCS (100 bis 120 mesh). Die Temperaturen im Einspritzblock, im Säulenofen und im Detektor betrugen 250, 190 bzw. 300° C. Das Trägergas, ein Gemisch aus Argon/Methan 95/5 Vol %, durchströmte die Säule mit einer Geschwindigkeit von ca. 39 ml/min. Die Retentionszeit von Hexachlorbenzol betrug bei diesen Bedingungen 1,2 min.

Zur Einspritzung gelangten jeweils 2 µl Analysenlösung. Von jeder Probe wurde eine Doppelanalyse angefertigt. Die Auswertung erfolgte anhand der Peakfläche unter Verwendung eines externen Standards (Maßeinheit: µg HCB/ml Hexan) von ähnlicher Konzentration wie die der Analysenlösung.

7. Berechnung der Ergebnisse

Die Untersuchungsergebnisse sind auf die im folgenden angegebene Weise ermittelt bzw. berechnet worden.

7.1. Meßergebnisse von Untersuchungsproben

Aus der Einwaage der Untersuchungsprobe (E g), dem Volumen der Analysenlösung (V_L ml) und der gaschromatographisch erhaltenen HCB-Konzentration der Analysenlösung (C_L µg/ml) ergibt sich die unkorrigierte HCB-Konzentration der Untersuchungsprobe zu

$$U = \frac{10^3 \cdot C_L \cdot V_L}{E} \text{ (ppb)}$$

7.2. Meßergebnisse von Blindproben

Zur Berechnung der Blindprobenkonzentration (B ppb) wird die HCB-Konzentration der Analysenlösung ohne Probeneinwaage (also mit den verwendeten Chemikalien allein) ermittelt und in die Formel —

$$B = \frac{10^3 \cdot C_L \cdot V_L}{E} \text{ (ppb)}$$

für E die Einwaage bei Untersuchungsproben eingesetzt.

7.3. Berechnung der Nachweisgrenze

Die Berechnung der Nachweisgrenze (NG ppb) erfolgt nach der Formel (3):

$$NG = t.s. \sqrt{\frac{n_U + n_B}{n_U \cdot n_B}} \text{ (ppb)}$$

wobei die Standardabweichung wie folgt definiert ist:

$$s = \sqrt{\frac{S(B_i - \bar{B})^2 + S(U_i - \bar{U})^2}{n_B + n_U - 2}} \text{ (ppb)}$$

und die einzelnen Symbole folgende Bedeutung haben:

B_i, U_i : $i = 1, 2, \dots, n$ Ergebnisse B bzw. U

$\bar{B}, \bar{U}$: Arithmetische Mittelwerte der Ergebnisse B bzw. U

n_B, n_U : Anzahl der Ergebnisse B bzw. U

t: Theoretische Prüfgröße der STUDENTschen Prüfverteilung für $n_B + n_U - 2$ Freiheitsgrade und eine einseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,01$

7.4. Berichtigte HCB-Konzentration der Untersuchungsproben

Aus den Meßergebnissen der Untersuchungs- und Blindproben ergibt sich die blindwertberichtigte HCB-Konzentration der Untersuchungsproben zu

$$C^* = U - B \text{ (ppb)}$$

Hiervon ist die Nachweisgrenze abzuziehen, wenn sie größer als C^* ist.

7.5. Bestimmung der Wiederauffindungsrate

Anhand berichtigter HCB-Konzentrationen von Untersuchungspro-

ben mit (C_Z^* ppb) und ohne Zusatz definierter HCB-Mengen (C^* ppb) errechnet sich die Wiederauffindungsrate von HCB in den verschiedenen Proben zu

$$W = \frac{10^2 \cdot (C_Z^* - C^*)}{Z} (\%)$$

wobei Z die rechnerische Konzentrationszunahme der Untersuchungsproben in ppb durch den HCB-Zusatz bedeutet.

7.6. Wahre HCB-Konzentration der Untersuchungsproben

Die wahre, hinsichtlich der Wiederauffindungsrate berichtigte HCB-Konzentration der Untersuchungsproben ergibt sich schließlich zu

$$C = 10^2 \cdot W^{-1} \cdot C^* \quad (\text{ppb})$$

Die im folgenden angegebenen Ergebnisse der untersuchten Proben sind hinsichtlich Blindwert, Nachweisgrenze und Wiederauffindungsrate korrigiert.

7.7. Blindwert, Nachweisgrenze, Wiederauffindungsrate

Der bei den folgenden Ergebnissen berücksichtigte Blindwert sowie die Nachweisgrenze und Wiederauffindungsrate der einzelnen Untersuchungsproben werden in folgender Übersicht wiedergegeben. ($\bar{x} + s_x$)

Probe	B (ppb)	NG (ppb)	W (%)
Blindprobe	9,7		
Futter		7,4	92,4 + 0,6
Federn		32,3	110,0 + 37,8
Muskel		10,7	77,8 + 14,3
Blut		0,6	99,8 + 2,3
Gehirn		7,2	106,5 + 1,5
Niere		13,9	117,5 + 22,6
Ovar		13,8	82,3 + 18,5
Leber		19,1	81,7 + 3,9
Haut		33,8	77,8 + 3,5
Fett		55,8	91,3 + 3,6
Kot		5,9	20,8 + 16,4

8. Versuchsverlauf und Versuchsergebnisse

Während des Hauptversuches mußten 2 Tiere aus dem Versuch genommen werden.

Die zu der Gruppe II gehörende Henne wurde am 21sten Tag der HCB-Belastung (Invasion) tot im Käfig aufgefunden. Die Sektion ergab eine generalisierte Tumorbildung (a).

Die zu der Gruppe III gehörende Henne wurde wegen schlechten Allgemeinzustandes am 31sten Tag des HCB-Einbaues getötet. Bei der Sektion zeigte sich eine Koprostase, hochgradige myodegeneratio et dilatatio cordis, Milzschwellung und eine Atrophie der Extremitätenmuskulatur (a).

8.1. Futterraufnahme

Die mittlere Futterraufnahme der Hennen während des Versuches geht aus folgender Übersicht hervor (g/kg Körpergewicht und Woche; $(\bar{x} + s_{\bar{x}})$).

Gruppe	Vorversuch	Invasion	Evasion
I	510 + 7	545 + 8	532 + 6
II	552 + 14	576 + 7	603 + 12
III	561 + 4	599 + 10	610 + 14
IV	519 + 1	543 + 11	500 + 14
V	552 + 0	535 + 10	533 + 13

Es kann hieraus entnommen werden, daß die HCB-Belastung keinen Einfluß auf den Futterverzehr der Versuchstiere hatte ($p < 0,05$).

8.2. Körpergewicht

Der Verlauf des mittleren Körpergewichtes (kg) der Versuchstiere wird nachfolgend zusammengestellt.

- (a) Für die Durchführung der pathologisch-anatomischen Untersuchungen danke ich Frau Prof. Dr. I. GYLSTORFF verbindlichst.

Gruppe		Vorversuch		Invasion	Evasion
		erster Tag	letzter Tag	letzter Tag	letzter Tag
I	$\bar{x}$	1,605	1,523	1,657	1,539
	$s_{\bar{x}}$	0,044	0,056	0,038	0,073
II	$\bar{x}$	1,577	1,540	1,636	1,500
	$s_{\bar{x}}$	0,072	0,077	0,106	0,131
III	$\bar{x}$	1,648	1,682	1,720	1,702
	$s_{\bar{x}}$	0,085	0,079	0,079	0,063
IV	$\bar{x}$	1,639	1,641	1,695	1,581
	$s_{\bar{x}}$	0,076	0,080	0,082	0,102
V	$\bar{x}$	1,711	1,730	1,869	1,818
	$s_{\bar{x}}$	0,034	0,053	0,078	0,060

Es geht daraus hervor, daß sich das Körpergewicht der Versuchshühner während des Versuches nicht signifikant verändert hat ($p < 0,05$).

8.3. HCB-Konzentrationen im Futter

Anhand der gezogenen (s. III. 5.) Futterproben wurde folgende tatsächliche HCB-Belastung der Versuchsgruppen ermittelt

$(\bar{x} + s_{\bar{x}})$:

- Gruppe I	0,018	+	0,003	ppm
- Gruppe II	0,087	+	0,012	ppm
- Gruppe III	0,769	+	0,047	ppm
- Gruppe IV	7,179	+	0,327	ppm
- Gruppe V	64,886	+	1,398	ppm

Demnach ist die vorgesehene Sollbelastung nicht genau verwirklicht worden. Bei der Auswertung der Versuchsergebnisse wird deshalb von der vorstehenden tatsächlichen Belastung der Versuchstiere ausgegangen.

8.4. HCB-Gehalt im Blut

Die wöchentlich entnommenen Blutproben enthielten die in Tabelle 14 angegebenen HCB-Konzentrationen.

Die HCB-Konzentration im Blut entspricht bei oraler Daueraufnahme von

- Konzentrationen kleiner 0,1 ppm mit dem Futter einer Invasionskinetik 0ter Ordnung und
- bei höheren Konzentrationen einer simultanen Invasionskinetik 0ter und einer Evasionskinetik 1ter Ordnung (65).

Nach Unterbrechung der HCB-Aufnahme liegt eine Evasionskinetik 1ter Ordnung vor (65).

Infolgedessen muß sich der Konzentrationsverlauf während des Invasionsstadiums bei den Versuchsgruppen I und II durch eine lineare Regression der Form

$$C = a + bt \quad (\text{ppb})$$

beschreiben lassen, wenn C die HCB-Konzentration im Blut zur Zeit t bedeutet und a bzw. b Konstanten sind.

Tab. 14 HCB-Konzentrationen im Blut während der Invasion und der Evasion (ppb)

t (Wochen)	Versuchsgruppe				
<u>Invasion</u>	I	II	III	IV	V
0	2,7	2,7	2,8	2,6	2,6
1	2,2	10,2	34,9	259,8	2332,0
2	4,1	8,5	47,6	430,9	3025,4
3	5,7	15,8	63,8	528,4	2166,5
4	5,0	21,6	96,2	305,0	3911,6
5	9,1	29,3	118,1	838,3	5350,1
6					
7	12,6	32,1	186,2	1054,6	7771,6
8					
9	19,2	39,7	169,6	1113,9	6312,2
10	27,2	45,2	192,1	1600,1	14543,4
<u>Evasion</u>					
11	39,7	56,8	156,2	1115,0	6800,6
12		47,1	179,1	1166,9	6577,1
13	50,4	70,9	161,6	1466,6	11224,2
14	15,8	35,1	125,7	1139,1	8925,6
15	19,0	34,7	101,6	1020,6	10049,5
16	8,1	14,8	52,7	360,7	3965,8
17	7,0	15,5	48,9	345,7	3505,6
18	13,9	17,2	91,9	688,4	5438,2
19	19,0	22,3	70,2	433,6	5260,2
20	18,3	23,0	63,4	491,2	5386,8
21	14,6	18,8	51,5	389,3	3613,2
22	11,2	15,4	50,3	301,1	3270,6
23	13,2	19,6	41,5	213,5	3249,1

Eine statistische Auswertung der in Tabelle 14 angegebenen HCB-Konzentrationen der Versuchsgruppen I und II während des Invasionsstadiums ergibt die in Tabelle 15 zusammengefaßten Koeffizienten, wenn die Zeit in Wochen zugrunde gelegt wird.

Tab. 15 Regressions- und Korrelationskoeffizienten für die Abhängigkeit der Blutkonzentrationen von der Zeit bei den Gruppen I und II während der Invasion

Gruppe	a	b	$s_{C.t}$	r	p<
I	- 7,2	2,301	2,921	0,947	0,001
II	3,9	4,146	2,566	0,987	0,001

Für die Versuchsgruppen III, IV und V ergibt sich die HCB-Konzentration des Blutes im Invasionsstadium entsprechend zu

$$C = C_m(1 - e^{-kt}) \quad (\text{ppm})$$

wobei C_m und k Konstanten sind, deren Wert sich aus Tabelle 14 wie in Tabelle 16 angegeben errechnet, wenn die Konzentration in ppm und die Zeit in Wochen zugrunde gelegt wird.

Tab. 16 Koeffizienten zur Beschreibung der HCB-Konzentration im Blut während des Invasionsstadiums

Gruppe	C_m (ppm)	k
III	0,311	0,1
IV	2,0	0,1
V	14,0	0,1

Die in Tabelle 14 angegebenen HCB-Konzentrationen des Blutes im Evasionsstadium lassen sich schließlich bei Zugrundelegung einer Evasionskinetik 1ter Ordnung (s. oben) durch die allgemeine Beziehung

$$C = C_0 e^{-kt} \quad (\text{ppm})$$

beschreiben, wobei C_0 die rechnerische Konzentration des Blu-

tes bei Evasionsbeginn bedeutet. Die zugehörigen Regressions- und Korrelationskoeffizienten sind in Tabelle 17 angegeben; als Zeitmaß ist die Woche zugrunde gelegt.

Tab. 17 Regressions- und Korrelationskoeffizienten für die Abhängigkeit der Blutkonzentration von der Zeit bei allen Gruppen während der Evasion

Gruppe	C_0	k	$s_{C.t}$	r	$p <$
I	0,024	- 0,057	0,509	- 0,367	n.s.
II	0,052	- 0,100	0,370	- 0,713	0,01
III	0,187	- 0,119	0,271	- 0,867	0,001
IV	1,718	- 0,150	0,334	- 0,862	0,001
V	10,859	- 0,094	0,298	- 0,768	0,01

n.s. nicht signifikant

Die Anpassung der errechneten Ausgleichsfunktionen an die experimentell bestimmten HCB-Konzentrationen des Blutes (Tabelle 14) geht exemplarisch aus den Abbildungen 2 und 3 hervor.

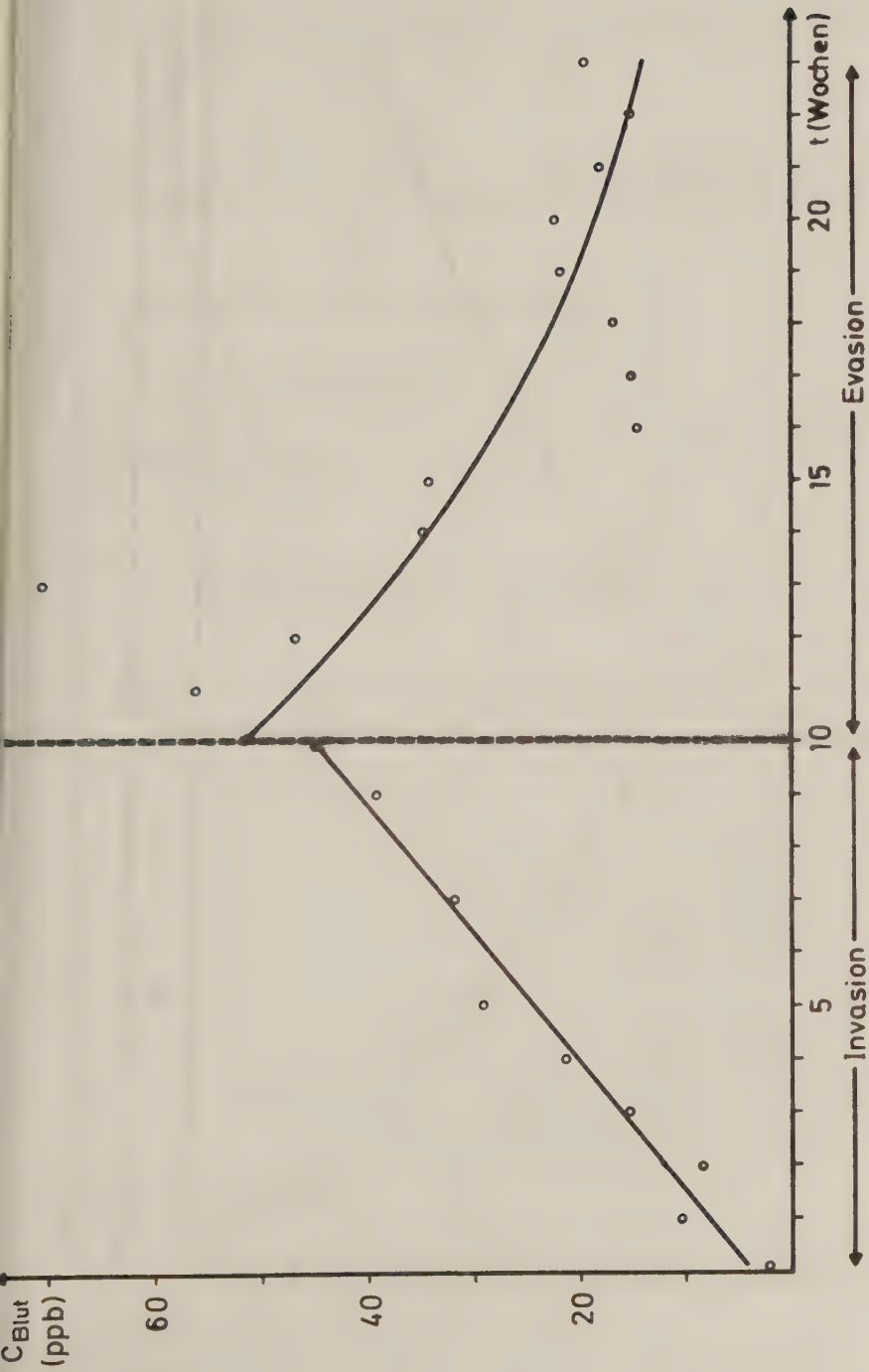


Abb. 2 Konzentrationsverlauf von HCB im Blut der Versuchsgruppe II

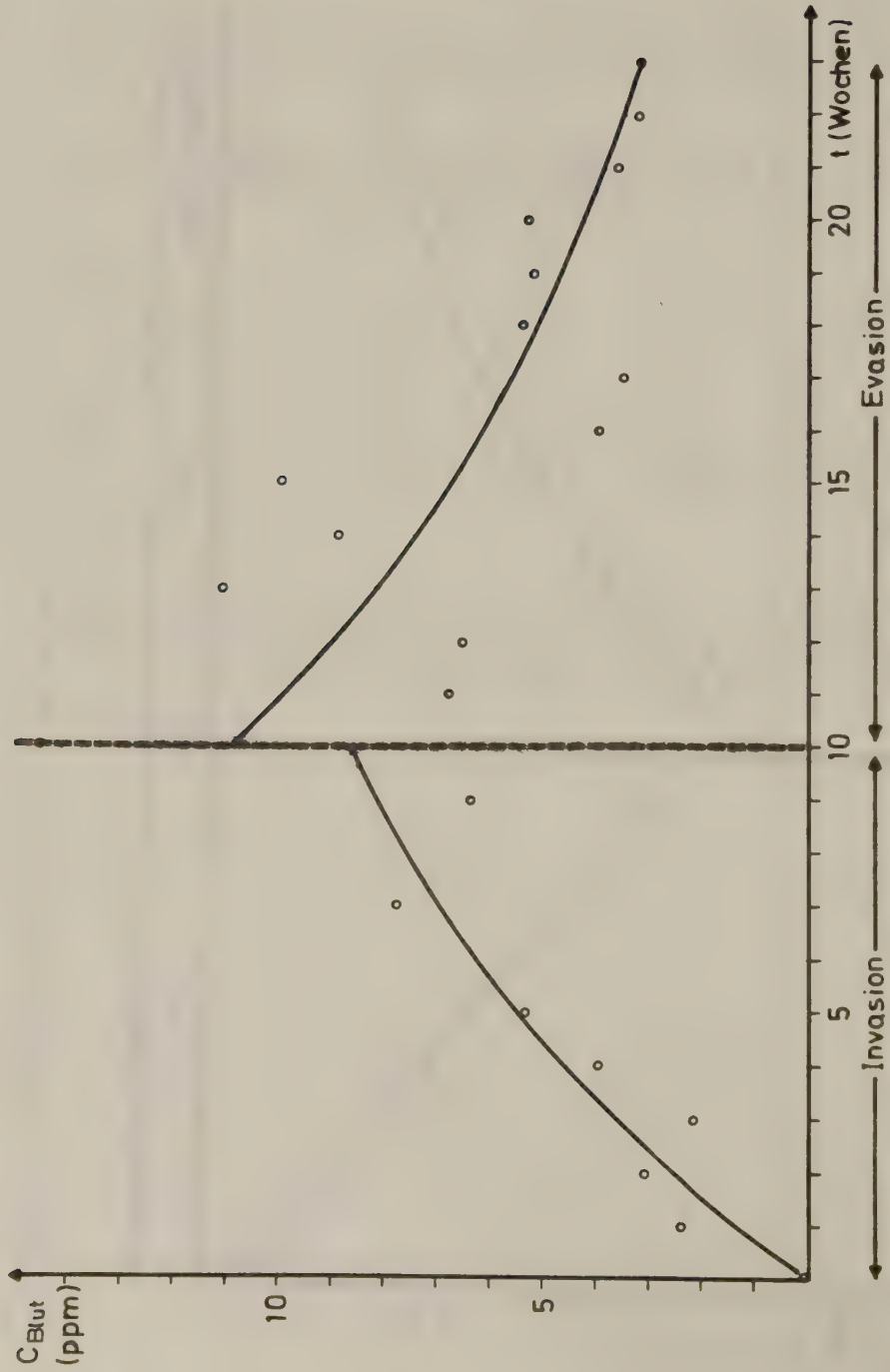


Abb. 3 Konzentrationsverlauf von HCB im Blut der Versuchsgruppe V

Aufgrund der Evasionsgleichung errechnet sich die Halbwertszeit (HWZ) für die HCB-Evasion aus dem Blut zu

$$\text{HWZ} = \ln 2/k$$

woraus sich anhand von Tabelle 17 eine Halbwertszeit von 4,6 bis 7,4 Wochen für die Versuchsgruppen II, III, IV und V ergibt.

8.5. HCB-Gehalt in Organen und Geweben

8.5.1. HCB-Konzentrationen bei Invasionsende

In den Tabellen 18 bis 22 werden die HCB-Konzentrationen in den Organen und Geweben der Legehennen nach 70tägiger oraler Belastung mit Hexachlorbenzol dargestellt.

Tab. 18 HCB-Konzentrationen in den Organen und Geweben der Versuchstiergruppe I nach 70tägiger Verabreichung des Kontrollfutters (ppb)

Nr.	Muskel	Blut	Gehirn	Niere	Ovar	Leber	Haut	Fett
1	n.n.		13,9	14,9	30,0	144,6	279,8	1232,0
	n.n.		8,6	47,8	34,1	145,8	325,1	1079,7
2	n.n.	4,4	n.n.	15,2	23,3	52,9	492,7	1074,2
	n.n.		15,0	26,6	31,4	61,5	584,3	1140,4
3	n.n.	10,9	n.n.	40,5	24,6	51,0	224,1	890,5
	n.n.		n.n.	13,6	26,5	57,1	236,0	895,1
4	n.n.	13,0	8,2	18,1	35,2	58,4	202,2	1176,6
	n.n.		12,6	10,3	27,8	57,9	511,8	1167,9
5		12,3	7,5	17,8	65,1	95,6	261,2	957,4
			10,0	16,6	21,7	99,6	260,2	1054,4
$\bar{x}$		10,2	10,8	22,1	32,0	82,4	337,7	1065,9
s^2_x		2,0	1,1	3,7	3,7	11,2	43,7	37,7

n.n. nicht nachweisbar

Tab. 19 HCB-Konzentrationen in den Organen und Geweben der Versuchsgruppe II nach 70tägiger Belastung mit 0,087 ppm HCB (ppb)

Nr.	Muskel	Blut	Gehirn	Niere	Ovar	Leber	Haut	Fett
1		24,6	41,0	72,1	41,5	441,4	1046,6	3006,0
			39,7	99,8	150,4	446,8	673,6	2766,0
3			41,5	71,5	61,6	260,9	481,5	2828,7
			39,9	91,7	74,7	268,3	408,7	2659,3
4		36,4	40,0	120,9	61,8	280,9	1660,0	2557,1
			35,3	99,1	117,3	358,1	880,3	2590,2
5	n.n.	19,0	30,2	57,9	105,6	168,6	593,9	2261,1
	n.n.		42,1	63,5	134,1	183,4	644,4	2413,2
$\bar{x}$		26,7	38,7	84,6	93,4	301,1	798,6	2635,2
$s_{\bar{x}}$		5,1	1,4	7,7	13,8	37,5	142,9	83,4

n.n. nicht nachweisbar

Tab. 20 HCB-Konzentrationen in den Organen und Geweben der Versuchsgruppe III nach 70tägiger Belastung mit 0,769 ppm HCB (ppm)

Nr.	Muskel	Blut	Gehirn	Niere	Ovar	Leber	Haut	Fett
1	0,033	0,213	0,317	0,791	0,413	1,289	3,137	19,353
	0,029		0,292	0,521	0,598	1,601	3,379	18,736
2	0,116	0,132	0,270	0,379	0,463	0,775	2,363	16,485
	0,076		0,254	0,393	0,530	0,701	3,641	16,614
3	0,019	0,141	0,218	0,445	0,857	2,520	1,934	11,706
	0,036		0,194	0,402	0,723	2,178	3,081	12,430
4	0,035	0,145	0,226	0,510	0,397	1,108	2,585	14,298
	0,041		0,212	0,327	0,346	1,053	3,439	14,162
$\bar{x}$	0,048	0,158	0,247	0,471	0,541	1,403	2,945	15,473
$s_{\bar{x}}$	0,011	0,019	0,015	0,051	0,062	0,231	0,210	0,987

Tab. 21 HCB-Konzentrationen in den Organen und Geweben der Versuchsgruppe IV nach 70tägiger Belastung mit 7,179 ppm HCB (ppm)

Nr.	Muskel	Blut	Gehirn	Niere	Ovar	Leber	Haut	Fett
1	0,497	1,493	3,049	1,541	1,537	11,478	25,228	130,441
	0,518		2,024	1,661	1,701	10,329	30,970	131,651
2	1,030	1,393	2,214	3,165	3,862	26,726	27,849	123,745
	1,951		1,935	3,247		39,472	21,108	121,280
3	0,506		1,979	2,119	7,271	22,578	43,491	123,379
	0,607		1,896	2,362	4,217	21,405	24,486	119,654
4	0,375	1,099	2,200	2,606	8,452	10,441	24,486	151,399
	0,394		2,362	3,763	5,982	10,463	21,644	145,730
5	0,574	1,264	2,494	2,578	4,201	11,180	22,903	150,076
	0,288		2,374	4,101	3,575	11,463	15,454	152,434
$\bar{x}$	0,674	1,312	2,253	2,714	4,533	17,554	25,762	134,979
$s_{\bar{x}}$	0,155	0,085	0,109	0,269	0,778	3,113	2,363	4,260

Tab. 22 HCB-Konzentrationen in den Organen und Geweben der Versuchsgruppe V nach 70tägiger Belastung mit 64,886 ppm HCB (ppm)

Nr.	Muskel	Blut	Gehirn	Niere	Ovar	Leber	Haut	Fett
1	7,693	8,799	18,216	19,597	16,058	188,497	272,354	1289,033
	1,893		16,706	20,161	25,898	169,102	324,632	1259,184
2	7,153	17,358	20,747	25,887	98,787	95,624	124,700	1469,444
	4,640		22,387	36,524	79,291	95,879	322,527	1330,189
3	6,012	16,370	17,978	29,316	50,365	120,128	229,841	1231,575
	13,014		19,295	49,013	25,683	97,043	394,134	1270,196
4	7,048	6,231	22,77	25,300	47,371	70,588	345,888	1751,793
	6,956		21,415	29,802	51,478	71,933	288,992	1734,033
5	5,104	14,026	20,104	40,418	12,247	121,634	195,741	1209,317
	2,978		16,802	56,284	20,668	102,949	135,745	1190,280
$\bar{x}$	6,249	12,557	19,643	34,230	42,785	113,338	263,455	1373,504
$s_{\bar{x}}$	0,963	2,167	0,696	4,186	9,029	12,205	28,502	66,308

Die arithmetischen Mittelwerte der Tabellen 18 bis 22 sind in Abbildung 4 graphisch veranschaulicht.

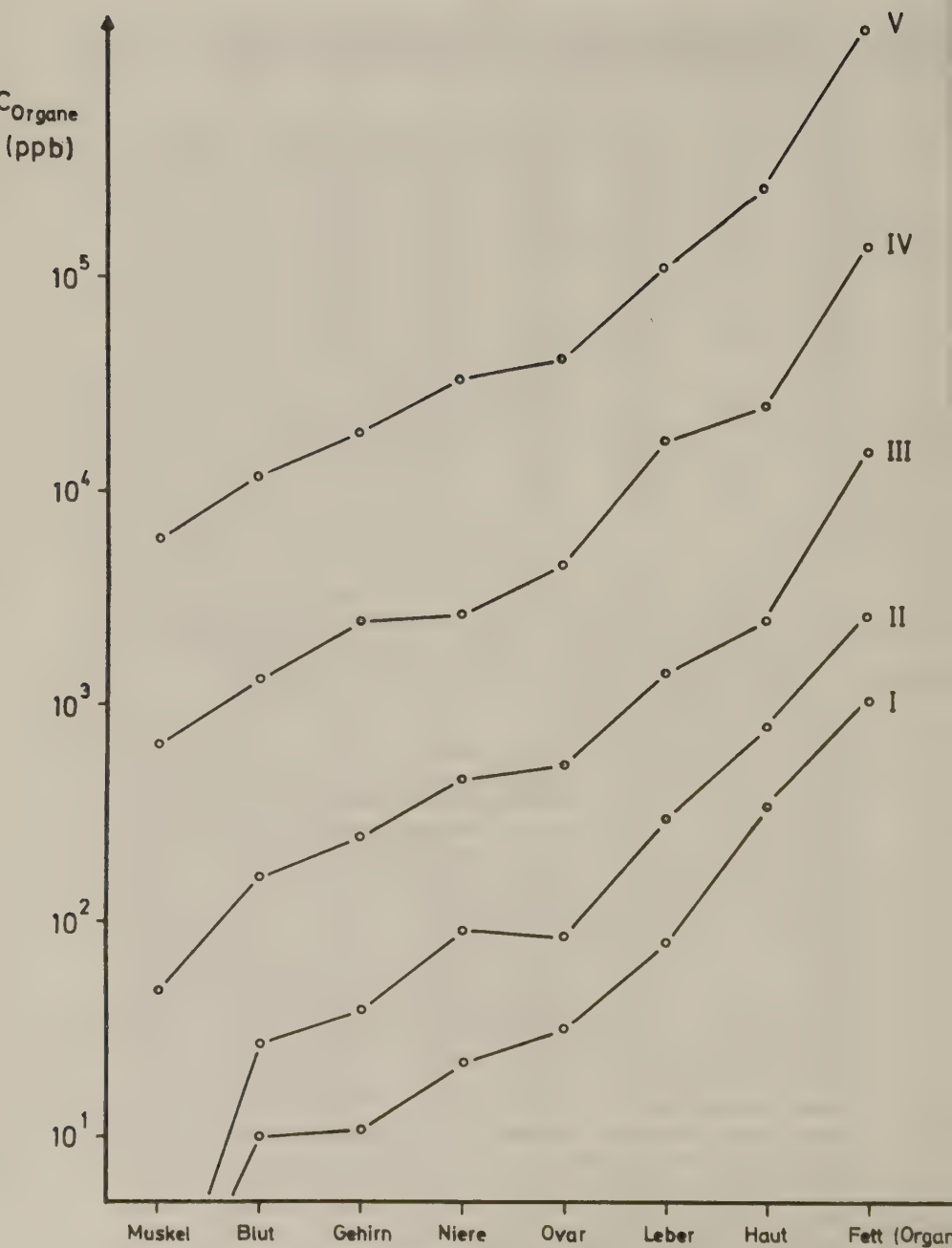


Abb. 4 Mittlere HCB-Konzentration in Blut und Geweben bei Inva-

Den Tabellen 18 bis 22 und Abbildung 4 läßt sich entnehmen, daß die Hexachlorbenzolrückstände aller Versuchsgruppen bei Invasionsende in der Reihenfolge Muskulatur, Blut, Gehirn, Nieren, Ovar, Leber, Haut und Fett ansteigen.

8.5.2. HCB-Konzentrationen bei Evasionsende

Aus den Tabellen 23 bis 27 gehen die Hexachlorbenzolrückstände bei Evasionsende hervor.

Tab. 23 HCB-Konzentrationen in den Organen und Geweben der Versuchsgruppe I nach 91tägiger Verabreichung des Kontrollfutters (ppb)

Nr.	Muskel	Blut	Gehirn	Niere	Ovar	Leber	Haut	Fett
6	30,0	7,8	8,2	42,7	47,3	69,4	188,6	762,1
	n.n.		9,2	31,9	46,9	58,5	228,9	676,0
7	n.n.	0,6	8,9	n.n.	n.n.	85,6	64,7	521,3
	n.n.		9,5	n.n.	n.n.	83,8	128,3	505,2
8	n.n.	n.n.	8,2	17,9	n.n.	27,9	144,8	855,5
	n.n.		8,7	14,0	n.n.	29,1	96,3	912,6
9	n.n.	8,6	7,3	14,9	n.n.	91,5	214,1	778,3
	n.n.		10,0	29,9	n.n.	87,4	205,3	769,9
10	n.n.	0,9	n.n.	n.n.	n.n.	34,5	83,5	686,4
	n.n.		n.n.	16,7	n.n.	31,2	218,1	681,1
$\bar{x}$		4,5	8,8	24,0	48,0	59,9	157,3	714,8
s_x		2,2	0,3	4,1	0,2	8,5	19,5	41,2

n.n. nicht nachweisbar

Tab. 24 HCB-Konzentrationen in den Organen und Geweben der Versuchsgruppe II 91 Tage nach Unterbrechung der HCB-Belastung mit 0,087 ppm HCB (ppb)

Nr.	Muskel	Blut	Gehirn	Niere	Ovar	Leber	Haut	Fett
6	n.n.	3,7	13,0	15,4	13,8	52,7	213,8	865,8
	n.n.		8,1	50,4	n.n.	47,4	240,0	887,9
7	n.n.		12,5	21,5	28,9	169,3	253,8	1084,5
	n.n.		8,9	n.n.	34,3	168,7	199,1	1011,9
8	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	49,3	627,9
	n.n.		n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	651,8
9	n.n.	3,4	8,0	n.n.	16,8	21,8	67,6	647,1
	n.n.		9,0	n.n.	28,1	33,2	109,5	633,5
10	n.n.	2,3	8,6	n.n.	n.n.	20,4	59,3	661,3
	n.n.		10,6	30,4	n.n.	20,9	116,5	676,1
$\bar{x}$		3,1	9,8	29,4	22,6	66,8	145,4	774,8
s_x		0,4	0,7	7,6	3,6	22,7	27,1	54,6

n.n. nicht nachweisbar

Tab. 25 HCB-Konzentrationen in den Organen und Geweben der Versuchsgruppe III 91 Tage nach Unterbrechung der HCB-Belastung mit 0,769 ppm HCB (ppb)

Nr.	Muskel	Blut	Gehirn	Niere	Ovar	Leber	Haut	Fett
6	n.n.	20,8	13,9	56,6	42,7	149,8	407,1	2119,2
	n.n.		19,8	27,4	25,0	148,7	225,4	2141,6
7	n.n.	16,5	42,9	21,1	116,3	423,7	223,2	3309,6
	n.n.		40,4	66,4	75,5	338,4	455,8	3296,8
8	n.n.	62,2	62,0	146,4	33,7	300,0	739,6	4081,7
	n.n.		63,5	61,1	147,3	281,8	1061,3	3975,8
9	n.n.	42,1	50,8	54,9	54,8	804,5	898,9	5293,8
	n.n.		54,8	50,4	71,8		1812,6	5150,8
10	n.n.	17,5	32,9	92,9	72,8	244,1	178,3	3375,0
	n.n.		16,1	117,4	66,9	238,0	1133,7	3539,9
$\bar{x}$		31,8	39,7	69,5	70,7	325,5	713,6	3628,4
s_x		8,9	5,9	12,3	11,8	66,5	165,5	336,5

n.n. nicht nachweisbar

Tab. 26 HCB-Konzentrationen in den Organen und Geweben der Versuchsgruppe IV 91 Tage nach Unterbrechung der HCB-Belastung mit 7,179 ppm HCB (ppm)

Nr.	Muskel	Blut	Gehirn	Niere	Ovar	Leber	Haut	Fett
6	0,171	0,373	0,718	1,002	1,491	3,222	16,149	55,358
	0,200		0,719	0,776	2,306	3,667	7,010	15,579
7	0,088	0,119	0,413	0,860	0,530	1,434	11,057	21,401
	0,097		0,343	0,698	0,405	1,272	2,422	21,288
8	0,119	0,260	0,721	0,629	0,849	1,896	11,315	54,607
	0,061		0,710	0,596	0,818	1,909	6,897	56,781
9	0,088	0,155	0,480	0,565	1,728	2,035	4,097	36,157
	0,102		0,515	0,572	1,450	2,062	9,023	36,651
10	0,024	0,107	0,212	0,232	0,214	0,701	1,913	13,347
	0,025		0,199	0,263	0,223	0,686	2,317	15,443
$\bar{x}$	0,098	0,203	0,503	0,619	1,001	1,888	7,220	32,662
$s_{\bar{x}}$	0,018	0,050	0,066	0,076	0,224	0,306	1,489	5,602

Tab. 27 HCB-Konzentrationen in den Organen und Geweben der Versuchsgruppe V 91 Tage nach Unterbrechung der HCB-Belastung mit 64,886 ppm HCB (ppm)

Nr.	Muskel	Blut	Gehirn	Niere	Ovar	Leber	Haut	Fett
6	0,990	3,721	3,509	5,884	8,375	11,691	32,852	240,205
	1,003		3,735	5,402	10,822	12,233	39,829	262,954
7	2,141	3,462	5,847	7,007	5,941	17,151	40,996	346,148
	2,024		5,801	5,661	5,263	19,567	102,787	310,263
8	1,385	3,395	3,674	8,515	8,951	13,786	30,842	189,822
	2,531		3,196	5,441	9,188	13,516	8,747	194,058
9	1,017	2,907	2,945	2,835	4,140	10,154	80,068	222,875
	0,931		2,918	3,212	4,158	8,556	18,841	196,920
10	1,634	2,707	4,504	3,704	4,504	15,809	73,848	241,660
	1,341		3,709	3,768	4,134	13,871	56,137	268,822
$\bar{x}$	1,500	3,238	3,984	5,143	6,548	13,633	48,495	247,373
$s_{\bar{x}}$	0,179	0,187	0,339	0,565	0,802	1,033	9,305	16,261

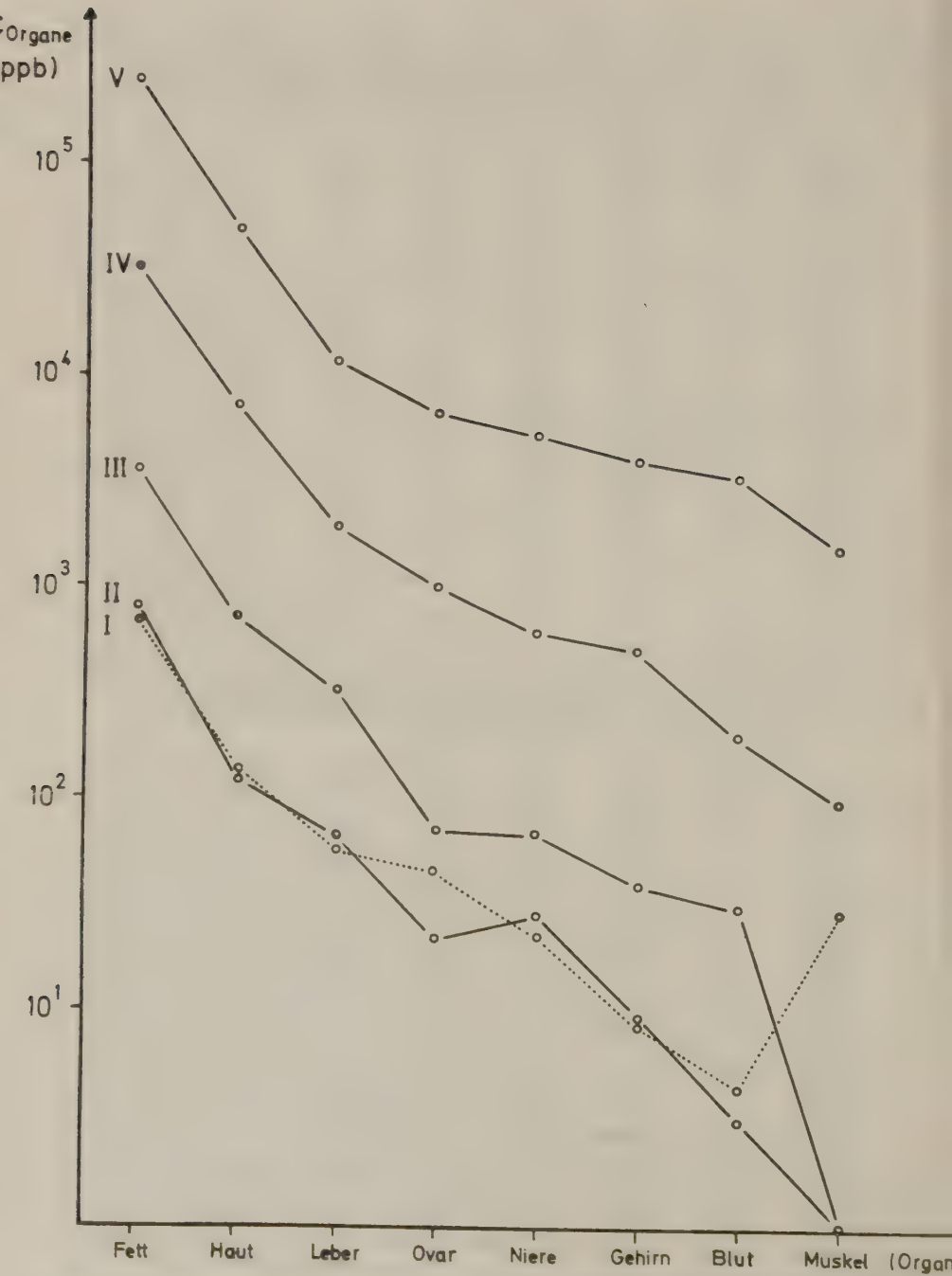


Abb. 5 Mittlere HCB-Konzentration in Blut und Geweben bei Evasionsend

Den Tabellen 23 bis 27 und Abbildung 5 läßt sich in Verbindung mit Tabelle 18 bis 22 und Abbildung 4 entnehmen, daß die HCB-Rückstände des Blutes und der Gewebe im Laufe einer 13wöchigen Fütterung ohne HCB-Zusatz deutlich kleiner geworden sind und daß die bei Invasionsende vorliegende Rangfolge der Retentionsverhältnisse: Muskulatur < Blut < Gehirn < Nieren < Ovar < Leber < Haut < Fett erhalten geblieben ist.

8.5.3. Konzentrationsverhältnisse in Blut und Geweben

Über die Verhältnisse der HCB-Konzentrationen in Blut und Geweben zum Ende des Invasions- und Evasionsstadiums informieren die Tabellen 28 und 29.

Tab. 28 HCB-Verteilungsverhältnisse in Organen und Geweben nach 70tägiger HCB-Belastung

Versuchsgruppe	Muskel	Blut	Gehirn	Niere	Ovar	Leber	Haut	Fett
II	n.n.	1,025	1,480	3,529	3,226	11,423	30,323	100
III	0,310	1,021	1,596	3,044	3,496	9,067	19,033	100
IV	0,499	0,972	1,669	2,011	3,358	13,005	19,086	100
V	0,455	0,914	1,430	2,492	3,115	8,252	19,181	100
$\bar{x}$	0,421	0,983	1,544	2,769	3,299	10,437	21,906	100
s_x	0,057	0,026	0,054	0,330	0,082	1,088	2,806	

n.n. nicht nachweisbar

Tab. 29 HCB-Verteilungsverhältnisse in Organen und Geweben
91 Tage nach Unterbrechung der HCB-Belastung

Versuchs- gruppe	Muskel	Blut	Gehirn	Niere	Ovar	Leber	Haut	Fett
II	n.n.	0,387	1,290	3,742	2,968	8,645	18,710	100
III	n.n.	0,882	1,103	1,902	1,957	8,958	19,680	100
IV	0,300	0,622	1,540	1,895	3,065	5,780	22,105	100
V	0,606	1,309	1,611	2,079	2,647	5,511	19,604	100
$\bar{x}$	0,453	0,800	1,386	2,405	2,659	7,224	20,025	100
$s_{\bar{x}}$	0,153	0,198	0,117	0,448	0,251	0,915	0,728	

n.n. nicht nachweisbar

Tabelle 28 zeigt, daß sich die HCB-Verteilung nach 70tägiger subchronischer Belastung in Muskulatur, Blut, Gehirn, Niere, Ovar, Leber, Haut und Fett wie 0,4 : 1,0 : 1,5 : 2,8 : 3,3 : 10,4 : 21,9 : 100 verhält. Die gleiche Reihenfolge mit ähnlichen Verhältnissen ergibt sich aus Tabelle 29 für das Ende des Evasionsstadiums.

8.5.4. Relative Rückstandsbildung in Blut und Geweben

Zur Charakterisierung der organ- und gewebespezifischen Rückstandsbildung sind die HCB-Konzentrationen des Blutes und der einzelnen Organe bzw. Gewebe bei Evasionsende auf die entsprechenden Konzentrationen bei Invasionsende bezogen worden. Das Ergebnis geht aus Tabelle 30 hervor.

Tab. 30 Relative Rückstandsbildung nach 13wöchiger Unterbrechung der HCB-Fütterung (%)

Gewebe	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
Fett	23,77	2,33
Haut	22,21	2,40
Gehirn	21,06	1,94
Niere	21,00	3,98
Ovar	19,30	3,12
Muskel	19,27	4,73
Blut	18,16	3,16
Leber	17,04	3,28

Eine varianzanalytische Untersuchung der vorstehenden relativen Rückstände zeigt, daß die Unterschiede zwischen den einzelnen Organen und Geweben nur zufällig sind ($p < 0,05$). Es ist deshalb gerechtfertigt, die mittlere Rückstandsbildung von HCB in Fett, Haut, Gehirn, Nieren, Ovar, Muskulatur, Blut und Leber nach 13wöchiger Unterbrechung einer 10wöchigen Dauerbelastung mit HCB-Konzentrationen zwischen 0,018 und 64,886 ppm mit $20,3 + 1,0 \%$ ($\bar{x} + s_{\bar{x}}$) anzugeben.

8.5.5. Zusammenhang zwischen Belastung und HCB-Konzentration in Organen und Geweben

Die statistische Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Futter- und Organ- bzw. Gewebekonzentration ergibt bei Invasionsende eine lineare Beziehung der Form

$$C_{\text{Gewebe}} = a + bC_{\text{Futter}} \text{ (ppm)}.$$

Die errechneten organ- bzw. gewebespezifischen Regressionskoeffizienten, die Streuung der Regressionen sowie der Korrelationskoeffizient und seine statistische Beurteilung gehen aus Tabelle 31 hervor.

Tab. 31 Regressions- und Korrelationskoeffizienten für die Abhängigkeit der Gewebe- von den Futterkonzentrationen nach 10wöchiger Belastung mit Hexachlorbenzol (Invasion)

Probe	a	b	$s_{C_G \cdot C_F}$	r	p <
Muskel	- 0,023	0,097	0,012	1,0000	0,001
Blut	- 0,011	0,194	0,044	1,0000	0,001
Gehirn	0,027	0,302	0,036	1,0000	0,001
Niere	- 0,218	0,529	0,568	0,9995	0,001
Ovar	- 0,025	0,659	0,116	1,0000	0,001
Leber	1,241	1,734	2,523	0,9990	0,001
Haut	- 0,650	4,066	1,829	0,9999	0,001
Fett	- 3,792	21,204	8,830	0,9999	0,001

C_F HCB-Konzentration im Futter, C_G HCB-Konzentration in Geweben und Organen

Der vorstehenden Tabelle läßt sich entnehmen, daß die lineare Abhängigkeit der Konzentrationsbildung im Organismus von der Futterkonzentration zum Invasionsende bei allen untersuchten Organen und Geweben statistisch gesichert ist.

Zur Veranschaulichung dieses Sachverhaltes ist die Abhängigkeit der HCB-Konzentration der Leber von der HCB-Konzentration im Futter in Abbildung 6 exemplarisch dargestellt.

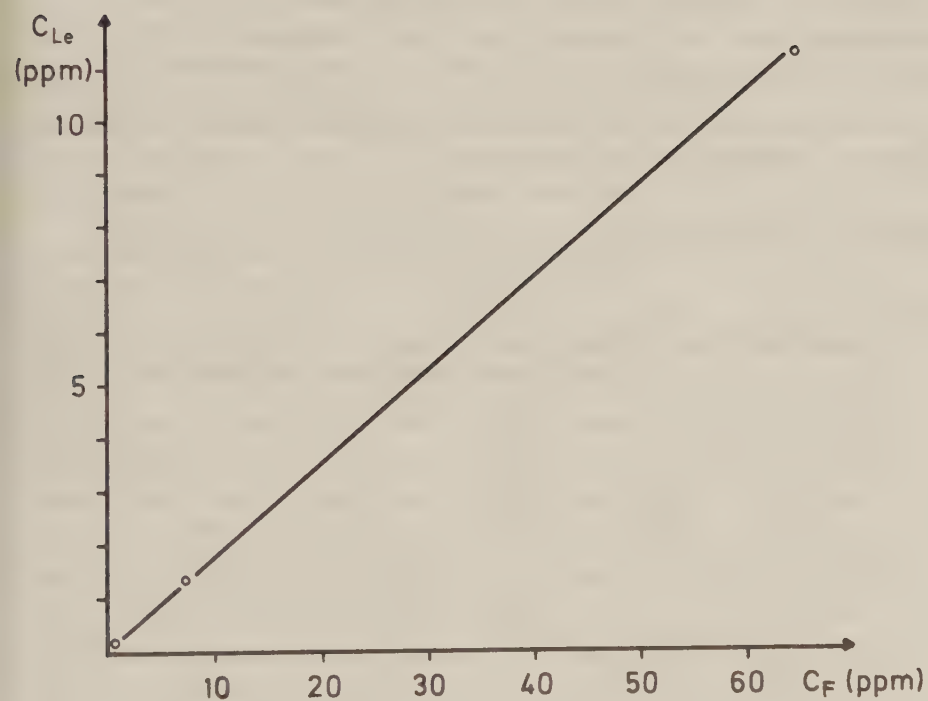


Abb. 6 HCB-Konzentration der Leber (C_{Le}) bei Invasionsende als Funktion der HCB-Konzentration im Futter (C_F)

8.6. HCB-Gehalt in den Federn

Unter den erfaßten Tierproben nehmen die Federn insofern eine Sonderstellung ein, als sie nicht in gleicher Weise mit dem Blut in Verbindung stehen wie die untersuchten Organe und Gewebe. Hinzu kommt, daß die Versuchshühner während der gesamten Untersuchungsdauer nicht in der Mauser waren. Aus diesen Gründen wird die HCB-Rückstandsbildung in den Federn gesondert abgehandelt.

Die HCB-Konzentration der Federn nach 70tägiger HCB-Aufnahme mit dem Futter geht aus Tabelle 32 hervor.

Tab. 32 HCB-Konzentrationen in den Federn aller Versuchsgruppen am Ende des Invasionsstadiums (ppm)

Gruppe	I			II		III		IV		V	
	0,019	0,089	n.n.	0,068	0,236	0,256	0,355	0,346	4,215	0,824	
	0,121	0,163	0,087	0,135	0,256	0,095	0,351	0,299	4,971	0,801	
	0,115	0,124		0,125	0,259	0,020	0,346	0,435	1,053	0,966	
	0,104	0,158		0,166	0,281	0,050	0,323	0,440	1,197	0,135	
	0,062	0,062	0,005	0,154	0,167	0,206	0,454	0,478	1,033	3,410	
	0,088	0,082	0,068	0,260	0,160	0,152	0,354	0,531	2,177	3,122	
	0,131	0,115	0,047	0,169	0,260	0,087	0,500	0,651	1,303	2,285	
	0,117	0,130	n.n.	0,137	0,171	0,030	0,527	0,689	1,627	2,061	
	0,064	0,072	0,042	0,086		0,128	0,498	0,604	2,334	2,156	
	0,127	0,100	0,037	0,079		0,171	0,520	0,630	2,316	2,068	
$\bar{x}$	0,102			0,104		0,166		0,467		2,072	
$s_{\bar{x}}$	0,008			0,016		0,020		0,026		0,255	

n.n. nicht nachweisbar

Der Tabelle läßt sich entnehmen, daß auch in den Federn eine dosisabhängige Rückstandsbildung stattfindet.

Ihre Abhängigkeit von der HCB-Konzentration im Futter (C_F) läßt sich durch folgende lineare Regressionsgleichung beschreiben:

$$C_{\text{Federn}} = 0,194 + 0,029 \cdot C_F \quad (\text{ppm})$$

deren Streuung 0,074 ppm beträgt. Die Abhängigkeit der HCB-Rückstände von der HCB-Konzentration im Futter ist bei einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,9969$ mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,001$ statistisch signifikant.

Die HCB-Rückstände nach 91tägiger Unterbrechung der HCB-Belastung sind in Tabelle 33 zusammengefaßt.

Tab. 33 HCB-Konzentration in den Federn aller Versuchsgruppen am Ende des Evasionsstadiums (ppm)

Gruppe	I	II	III	IV	V
	0,104	0,025	0,029	0,017	2,222
	0,085	0,026	0,025	0,050	1,185
	0,074	n.n.	0,036	0,068	0,650
	0,120	0,021	0,042	0,045	0,652
	0,054	0,017	0,052	0,210	0,628
	0,052	0,006	0,151	0,155	0,461
	0,036	0,052	0,038	0,155	0,248
	0,136	0,049	0,135	0,214	0,247
	0,037	0,062	0,044	0,127	0,707
	0,048	0,059	0,023	0,173	0,782
$\bar{x}$	0,075	0,035	0,058	0,121	0,778
$s_{\bar{x}}$	0,011	0,007	0,015	0,023	0,182

n.n. nicht nachweisbar

Aus der vorstehenden Tabelle ergibt sich in Verbindung mit Tabelle 32, daß auch die HCB-Rückstände in den Federn nach Unter-

brechung der HCB-Belastung eine erkennbare Abnahme aufweisen.

Bei Bezug der HCB-Konzentrationen zum Evasionsende auf die HCB-Konzentrationen bei Invasionsende ergibt sich die durchschnittliche relative Rückstandsbildung in den Federn nach 91tägiger Unterbrechung der HCB-Belastung zu $33,0 + 2,5 \% (\bar{x} + s_{\bar{x}})$.

8.7. HCB-Gehalt im Kot

Der Verlauf der HCB-Konzentration im Kot während der Invasion ergibt sich aus Tabelle 34.

Der Tabelle läßt sich entnehmen, daß die HCB-Konzentration des Kots schon nach 1 bis 2 Wochen die Konzentration des aufgenommenen Futters überschreitet.

Über den Verlauf der HCB-Konzentration des Kots während des Evasionsstadiums informiert Tabelle 35.

Tab. 34 HCB-Konzentrationen im Kot während des Vorversuchs und der Invasion (ppm)

t (Wochen)	Versuchsgruppe				
	I	II	III	IV	V
0 - 2	0,028	0,039	0,031	0,166	0,214
	0,033	0,033	0,011	0,110	0,364
0 - 1	0,032	0,032	0,007	0,139	0,492
	0,032	0,041	0,009	0,107	0,292
0	0,027	0,034	0,120	0,136	1,799
	0,032	0,035	0,101	0,092	0,194
1	0,031		0,318	6,197	69,665
	0,012	0,114	0,098	5,346	47,575
2	0,042	0,168	0,184	6,160	88,271
	0,057	0,046	0,382	5,799	81,604
3	0,033	0,207	0,227	6,765	88,221
	0,035	0,206	0,614	7,695	83,650
4	0,025	0,195	0,436	7,200	80,870
	0,082	0,168	0,225	10,463	64,327
5	0,090	0,127	0,477	6,819	80,285
	0,070	0,064	0,639	7,252	86,239
6	0,075	0,145	0,698	11,999	90,316
	0,083	0,115	0,813	7,740	75,990
7	0,070	0,089	0,665	10,192	85,845
	0,067	0,069	0,461	7,676	80,986
8	0,084	0,215	0,708	10,513	76,530
	0,054	0,168	0,418	9,620	81,413
9	0,072	0,067	0,134	7,224	86,734
	0,089	0,076	0,340	7,034	94,823
10	0,088	0,123	0,096	8,318	80,037
	0,047	0,173	0,149	9,311	85,857

Tab. 35 HCB-Konzentration im Kot während der Evasion (ppm)

t (Wochen)	Versuchsgruppe				
	I	II	III	IV	V
11	0,066	0,095	0,219	2,477	32,631
	0,028	0,096	0,089	1,920	33,688
12	0,081	0,172	0,063	2,068	31,115
	0,052	0,147	0,482	0,657	26,104
13	0,060	0,172	0,627	1,003	24,451
	0,084	0,022	0,248	1,773	21,142
14	0,044	0,088	0,382	2,850	26,002
	0,027		0,052	3,054	26,900
15	0,023	0,024	0,088	2,002	21,727
	0,011	0,004	0,146	2,017	21,718
16	0,099	0,009	0,434	1,988	17,390
	0,123	0,010	0,226	2,213	16,362
17	0,010	0,053	0,245	1,839	21,934
	0,080	0,088	0,061	1,977	22,962
18	0,070	0,015	0,252	1,388	12,717
	0,058	0,102	0,128	1,473	12,786
19	0,046	0,074	0,130	1,361	11,112
	0,002	0,069	0,146	1,373	10,652
20	0,018	0,015	0,042	1,106	8,073
	0,026	0,037	0,060	1,033	9,919
21		0,139	0,096	0,844	13,739
	1,048	0,029	0,054	0,853	11,396
22	0,012	0,068	0,019	1,296	7,757
	0,024	0,026	0,080	1,101	7,398
23	0,022	0,037	0,075	1,031	7,519
	0,055	0,018	0,023	1,143	7,402

Tabelle 35 zeigt, daß der Kot nach Unterbrechung der HCB-Aufnahme einen raschen Konzentrationsabfall aufweist. Es entsteht der Eindruck, daß die HCB-Rückstände hier zu einem wesentlichen Teil aus unresorbiertem HCB bestehen.

Die Kinetik der HCB-Konzentration im Kot entspricht

- im Invasionsstadium einer simultanen Invasion Oter und einer Evasion 1ter Ordnung und
- im Evasionsstadium einer Evasion 1ter Ordnung (65).

Infolgedessen gelten die gleichen Umsatzgesetze wie sie für das Blut der Versuchsgruppen III bis V angegeben wurden (s. oben).

Wenn die Konzentration in ppm und die Zeit in Wochen in die Rechnung eingehen, ergeben sich für das Invasionsgesetz die in Tabelle 36 angegebenen Koeffizienten.

Tab. 36 Koeffizienten zur Beschreibung der HCB-Konzentration im Kot während des Invasionsstadiums

Gruppe	C_m	k
I	0,075	0,5
II	0,129	0,5
III	0,640	0,5
IV	8,939	0,75
V	84,950	0,75

Die Koeffizienten für das Evasionsgesetz gehen aus Tabelle 37 hervor.

Tab. 37 Koeffizienten zur Beschreibung der HCB-Konzentration im Kot während des Evasionsstadiums

Gruppe	C_0	k	$s_{C_K \cdot t}$	r	p<
I	0,054	- 0,046	1,138	- 0,167	n.s.
II	0,084	- 0,088	0,987	- 0,355	0,05
III	0,240	- 0,109	0,768	- 0,512	0,01
IV	3,140	- 0,094	0,468	- 0,645	0,001
V	46,723	- 0,148	0,247	- 0,929	0,001

C_K HCB-Konzentration im Kot, n.s. nicht signifikant

Die Anpassung der berechneten Regressionen an die experimentell gefundenen HCB-Konzentrationen ist in Abbildung 7 exemplarisch veranschaulicht.

Aus den Geschwindigkeitskonstanten der Tabelle 37 ergibt sich eine mittlere Halbwertszeit für die Konzentrationsabnahme des Kots der Versuchsgruppen II, III, IV und V im Evasionsstadium von 6,6 Wochen mit Extremwerten von 4,7 und 7,9 Wochen.

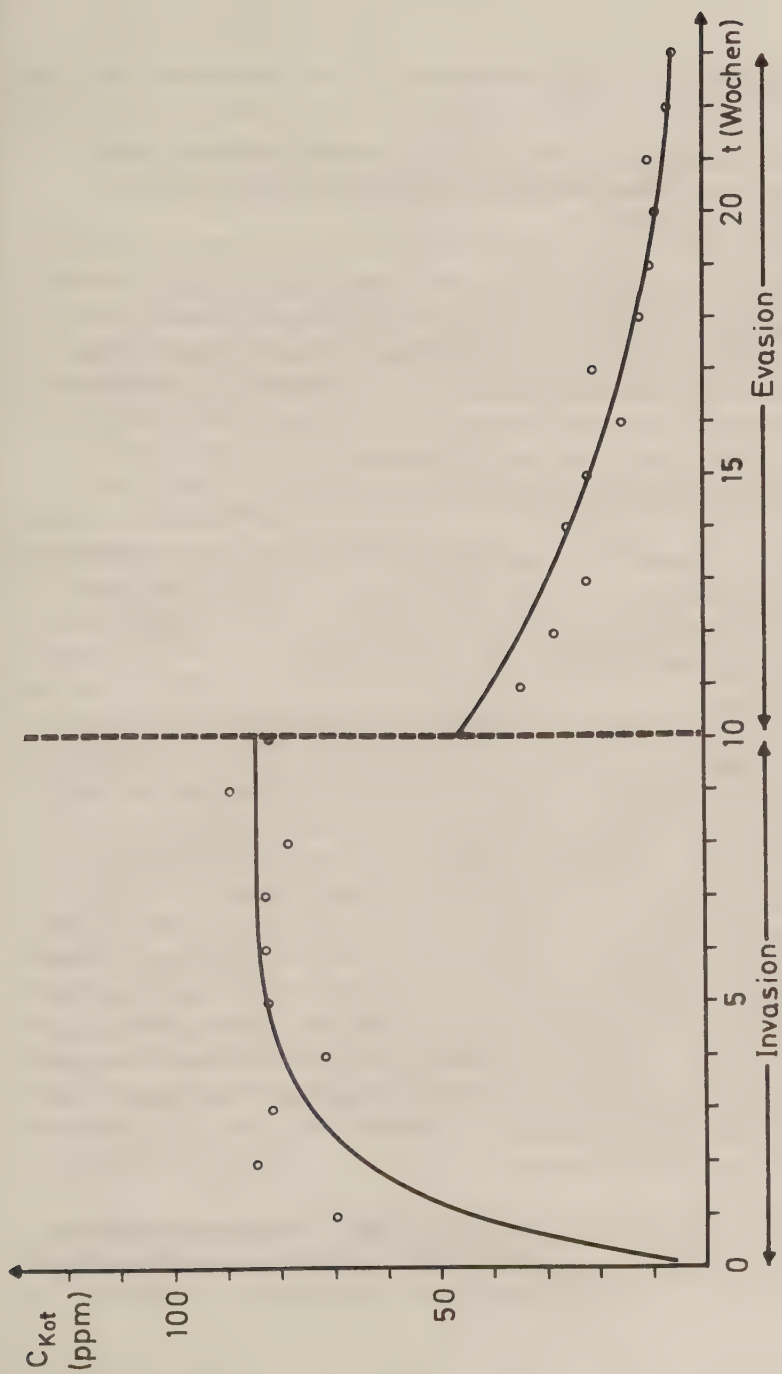


Abb. 7 HCB-Konzentrationen im Kot der Versuchsgruppe V

IV. DISKUSSION

Mit der vorliegenden Arbeit wird versucht, Aufschluß über die Rückstandsbildung von Hexachlorbenzol im Organismus von Legehennen zu erhalten.

In diesem Zusammenhang erscheint erwähnenswert, daß die Hühner während des ganzen Versuchs klinisch gesund waren und keine Beeinflussung von Futteraufnahme, Körpergewichtsverlauf und Legeleistung erkennen ließen, die der HCB-Aufnahme zugeordnet werden kann. Insofern sollten die Ergebnisse auch für die Rückstandsbildung von Hexachlorbenzol aufgrund der derzeitigen Umweltkontamination repräsentativ sein.

Im B l u t ergab sich sowohl während der 70tägigen HCB-Zufütterung, als auch während der 91tägigen Nachbeobachtungszeit eine Abhängigkeit der HCB-Konzentration von der Zeit und der Konzentration im Futter (s. Tabelle 14).

Die auch bei der Kontrollgruppe I zu beobachtende Konzentrationsabhängigkeit von der Zeit kann nur mit einer Kontamination über Luft und Staub o. ä. erklärt werden. Sie war während der HCB-Zufütterung bei den nicht belasteten Kontrolltieren und der am niedrigsten dosierten Testgruppe II linear von der Zeit abhängig (s. Tabelle 15) und entspricht damit in beiden Fällen einer Invasionskinetik 0ter Ordnung. Bei den stärker belasteten Versuchsgruppen III, IV und V läßt sich der Konzentrationsverlauf während der HCB-Zufütterung durch eine simultane Invasionskinetik 0ter und eine Evasionskinetik 1ter Ordnung beschreiben (s. Tabelle 16). Nach Unterbrechung der HCB-Belastung entspricht der Konzentrationsabfall im Blut der belasteten Testhühner einer Evasionskinetik 1ter Ordnung (s. Tabelle 17) mit einer Halbwertszeit von 4,6 bis 7,4 Wochen.

Die Abhängigkeit der HCB-Konzentration im Blut von der Konzentration im Futter erwies sich als streng linear und läßt sich

anhand der Konzentration bei Belastungsende (s. Tabelle 14) durch die Beziehung

$$C_{\text{Blut}} = 0,016 + 0,224 \cdot C_{\text{Futter}} \quad (\text{ppm})$$

mit einer Streuung von 0,014 ppm und einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,99999$ beschreiben. Vergleichbare Regressions- und Korrelationskoeffizienten errechnen sich aus den in den Tabellen 18 bis 22 angegebenen, parallel zu den Werten der Tabelle 14 bestimmten, HCB-Konzentrationen des Blutes bei Unterbrechung der HCB-Belastung (s. Tabelle 31).

Die HCB-Rückstände in den G e w e b e n und O r g a n e n zeigten organspezifische Konzentrationsunterschiede und eine Abhängigkeit von der HCB-Konzentration im Futter.

Die organspezifischen Unterschiede sind am besten aus den Abbildungen 4 und 5 ersichtlich. Sie hängen wahrscheinlich mit dem verschiedenen Fettgehalt der einzelnen Gewebe zusammen, wie dies auch von anderen Untersuchern angenommen wird (10). Wie groß die Unterschiede quantitativ sind, geht aus den Tabellen 28 und 29 hervor. Für die Annahme, daß die Rückstandsbildung des lipophilen Hexachlorbenzols vom Fettgehalt der Gewebe (nicht Lipoidgehalt; s. Gehirn in den Abbildungen 4 und 5!) abhängt, spricht auch die Beobachtung, daß die relative Rückstandsbildung der einzelnen Gewebe praktisch gleich ist (s. Tabelle 30). Hexachlorbenzol wird in den verschiedenen Geweben offenbar nicht von organspezifischen Bestandteilen, sondern von dem in allen Geweben vorhandenen Fett zurückgehalten. Eine Ausnahme mit etwas höherer Rückstandsbildung machen die Federn (vgl. Tabelle 32 und 33), wofür wahrscheinlich der weitgehend fehlende d i r e k t e Kontakt mit dem "Transportmedium Blut" verantwortlich ist.

Die Abhängigkeit der Geweberückstände von der HCB-Konzentration im Futter, erwies sich - wie im Blut - als streng linear (s. Tabelle 31). Dies trifft überraschenderweise auch für die

Federn zu (s. Tabelle 32), was darauf schließen läßt, daß offenbar eine nicht vernachlässigbare HCB-Diffusion zwischen Federn und Haut bzw. Unterhautfettgewebe stattfindet.

Die HCB-Konzentration im K o t wird stark von der HCB-Aufnahme mit dem Futter bestimmt. Sie erreichte während der HCB-Zufütterung rasch eine Konzentration, welche höher war als die Konzentration im Futter (s. Tabelle 34). Dies zeigt, daß die "Verdaulichkeit" des Futters offenbar größer war als die des Hexachlorbenzols.

Der schnelle Konzentrationsabfall nach Unterbrechung der HCB-Belastung (vgl. Tabelle 34 und 35) erweckt den Eindruck, daß bei oraler HCB-Aufnahme ein erheblicher Teil der Rückstände im Kot "exogener" Herkunft ist, d. h. nicht zur Resorption kam.

Die Kinetik der HCB-Konzentration im Kot entsprach qualitativ der Kinetik im Blut der höher belasteten Hennen der Versuchsgruppen III, IV und V.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird über das Verteilungsmuster von Hexachlorbenzol (HCB) in Federn, Haut, Fett, Muskulatur, Gehirn, Leber, Nieren, Ovar, Blut und Kot von 5 mal 10 24 Wochen alten Shaver Starcross-Legehennen berichtet.

Die Versuchstiere erhielten nach einem 14tägigen Vorversuch 70 Tage lang Futter mit 0,018 (I), 0,087 (II), 0,769 (III), 7,179 (IV) und 64,886 (V) ppm Hexachlorbenzol ad libitum (Invasion) und wurden anschließend 91 Tage lang mit Futter ohne HCB-Zugabe ernährt (Evasion).

Die erfaßten Untersuchungsparameter waren Futteraufnahme, Körpergewichtsentwicklung und die HCB-Konzentration im Blut, den angegebenen Organen und Geweben sowie im Kot. Die HCB-Bestimmung erfolgte gaschromatographisch.

Die wichtigsten Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Im B l u t war die HCB-Konzentration während der Invasion bei den Versuchsgruppen I und II positiv und linear mit der Zeit korreliert (Invasionskinetik 0ter Ordnung); bei den Versuchsgruppen III, IV und V war die Korrelation positiv, jedoch nicht linear (simultane Invasionkinetik 0ter Ordnung und Evasionkinetik 1ter Ordnung).

Im Evasionsstadium ergab sich bei den Versuchsgruppen II bis V eine negative, nicht lineare Korrelation mit der Zeit (Evasionskinetik 1ter Ordnung). Die Halbwertszeit für den Abfall der HCB-Konzentration im Blut lag zwischen 4,6 und 7,4 Wochen.

2. Im F e t t g e w e b e betrug die mittlere HCB-Konzentration bei Invasionsende $1,066 \pm 0,038$ (I), $2,635 \pm 0,083$ (II), $15,473 \pm 0,987$ (III), $134,979 \pm 4,260$ (IV) und $1373,504 \pm 66,308$ (V) ppm ($\bar{x} + s_{\bar{x}}$); die mittleren HCB-Gehalte der ü b r i g e n

Gewebe und des Blutes ergaben sich zu folgenden Anteilen der Konzentration im Fettgewebe: Muskulatur 0,4, Blut 1,0, Gehirn 1,5, Nieren 2,8, Ovar 3,3, Leber 10,4 und Haut 21,9%. Bei Evasionsende enthielt das Fettgewebe folgende HCB-Konzentrationen: $0,715 \pm 0,041$ (I), $0,775 \pm 0,055$ (II), $3,628 \pm 0,337$ (III), $32,662 \pm 5,602$ (IV), $247,373 \pm 16,261$ (V) ppm und die übrigen Gewebe und das Blut folgende Anteile der Konzentration im Fettgewebe: Muskulatur 0,5, Blut 0,8, Gehirn 1,4, Niere 2,4, Ovar 2,7, Leber 7,2 und Haut 20,0%.

Die mittlere relative Rückstandsbildung (10^2 mal Konzentration bei Evasionsende geteilt durch Konzentration bei Invasionsende) betrug bei den Federn $33,0 \pm 2,5$ und beim Blut sowie den übrigen Organen und Geweben $20,3 \pm 1,0\%$ ($\bar{x} + s_{\bar{x}}$).

Zwischen den HCB-Konzentrationen im Blut bzw. den einzelnen Organen oder Geweben und den Konzentrationen im Futter ergaben sich statistisch gesicherte lineare Korrelationen, die durch Regressionsgleichungen beschrieben werden.

3. Die HCB-Konzentration im Kot erreicht im Invasionsstadium höhere Werte als im Futter und fiel nach Unterbrechung der HCB-Zuführung zunächst schnell, danach langsamer aber stetig ab. Sie wird offensichtlich stark von einem nicht resorbierten HCB-Anteil im Verdauungskanal bestimmt. Abgesehen davon scheint die Kinetik des Konzentrationsverlaufes sich qualitativ nicht von der Kinetik im Blut der höher belasteten Versuchsgruppen III, IV und V zu unterscheiden.

V. SUMMARY

The present work reports on the distribution pattern of hexachlorobenzene (HCB) in the feathers, skin, adipose tissue, muscles, brain, liver, kidneys, ovaries, blood and excrement of 24-week-old Shaver Starcross laying-hens. 5 groups of 10 animals each were used in the study.

Following a preliminary test period of 2 weeks, the experimental animals were first fed ad libitum for 70 days with rations containing 0.018 ppm (I), 0.087 ppm (II), 0.769 ppm (III), 7.179 ppm (IV), and 64.886 ppm (V) hexachlorobenzene (invasion phase), and were then fed for 91 days with rations containing no hexachlorobenzene (evasion phase).

The parameters determined in the course of the investigation were feed intake, body weight, concentration of hexachlorobenzene in the blood, the organs and tissue indicated above, and in the excrement. The HCB-concentration was determined by gas chromatography.

The most important results may be summarized as follows:

1. During the invasion phase, the concentration of hexachlorobenzene in the blood showed a positive and linear correlation with time for test groups I and II (invasion kinetics of 0th order). In test groups III, IV and V this correlation was found to be positive, but non-linear (invasion kinetics of 0th order and evasion kinetics of 1st order occurring simultaneously).

During the evasion phase, a negative, non-linear correlation with time was found to exist for test groups II through V (evasion kinetics of 1st order). The HCB-concentration in the blood was found to decrease with a half-life of 4.6 to 7.4 weeks.

2. At the end of the invasion phase, the average HCB-concentration (ppm) in the adipose tissue amounted to $1.066 + 0.038$ (I), $2.635 + 0.083$ (II), $15.473 + 0.987$ (III), $134.979 + 4.260$ (IV) and $1373.504 + 66.308$ (V) (figures representing $\bar{x} + s_{\bar{x}}$). The average HCB-content of the remaining tissue and the blood as compared to the concentrations in the adipose tissue yielded the following percentages: muscles 0.4%, blood 1.0%, brain 1.5%, kidneys 2.8%, ovaries 3.3%, liver 10.4% and skin 21.9%. At the end of the evasion phase, the HCB-concentration (ppm) in the adipose tissue amounted to: $0.715 + 0.041$ (I), $0.775 + 0.055$ (II), $3.628 + 0.337$ (III), $32,662 + 5.602$ (IV), $247.373 + 16.261$ (V), and the HCB-content of the remaining tissue and blood yielded the following percentages as compared to adipose tissue: muscles 0.5%, blood 0.8%, brain 1.4%, kidneys 2.4%, ovaries 2.7%, liver 7.2% and skin 20.0%.

The average relative formation of residue ($10^2 \times \frac{\text{concentration}_{\text{end of evasion phase}}}{\text{concentration}_{\text{end of invasion phase}}}$) amounted to $(33.0 + 2.5)\%$ in the feathers and $(20.3 + 1.0)\%$ in the blood and the remaining organs and tissue (figures representing $\bar{x} + s_{\bar{x}}$).

It was shown affirmatively by statistical evaluation of the results that a linear correlation exists between the HCB-concentration in the feed and that in the blood and the individual organs and tissue. The process is described by regression equations.

3. During the invasion phase, the HCB-concentration was higher in the excrement than in the feed. After the addition of hexachlorobenzene to the feed was stopped, the concentration showed a sharp initial drop, followed by a slower but steady decrease. Apparently this is largely determined by a non-resorbed amount of hexachlorobenzene in the digestive tract. In all other respects, the kinetics of the concentration pattern does not seem to differ qualitatively from that observed in the blood of test groups III, IV and V, which were administered higher dosages of hexachlorobenzene.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) ACKER, L. und
E. SCHULTE
Chlorkohlenwasserstoffe im menschlichen Fett
Naturwiss. 61, 32, 1974
- (2) ACKER, L. und
E. SCHULTE
Über das Vorkommen chlorierter Kohlenwasserstoffe im menschlichen Fettgewebe und in Humanmilch
Dtsch. Lebensmitt. Rdsch. 66, 385, 1970
- (3) ANONYMUS
Berechnung der Nachweisgrenze in der Rückstandsanalytik
in: Methodensammlung zur Rückstandsanalytik von Pflanzenschutzmitteln, XI
Hrsg. Deutsche Forschungsgemeinschaft
Weinheim: Verlag Chemie, 1972
- (4) ANONYMUS
Futtermittelverordnung vom 16. 6. 1976
BGBL I, 1497, 1976
- (5) ANONYMUS
Verordnung über Höchstmengen an DDT und anderen Pestiziden in oder auf Lebensmitteln tierischer Herkunft (Höchstmengenverordnung, tier. Lebensmittel) vom 15. 11. 1973
BGBL I, 1710, 1973
- (6) ANONYMUS
2. Verordnung zur Änderung der Höchstmengenverordnung Pflanzenschutz, pflanzl. Lebensmittel vom 4. 2. 1976
BGBL I, 264, 1976
- (7) ANONYMUS
Verordnung zur Neufassung der Verordnung über die Anwendungsverbote und -beschränkungen für Pflanzenschutzmittel vom 31. 5. 1974
BGBL I, 1204, 1974

- (8) AVRAHAMI, M. und I. L. GERNERT
Hexachlorobenzene antagonism to dieldrin storage in adipose tissue of female rats
NZ J. Agric. Res. 15, 783, 1972
- (9) AVRAHAMI, M. und R. T. STEELE
Hexachlorobenzene I. Accumulation and elimination of HCB in sheep after oral dosing
NZ J. Agr. Res. 15, 476, 1972
- (10) AVRAHAMI, M. und R. T. STEELE
Hexachlorobenzene II. Residues in laying pullets fed HCB in their diet and the effects on egg production, egg hatchability and on chickens
NZ J. Agric. Res. 15, 482, 1972
- (11) AVRAHAMI, M. und R. T. STEELE
Hexachlorobenzene III. The effects of feeding HCB to growing chickens
NZ J. Agric. Res. 15, 489, 1972
- (12) AVRAHAMI, M.
Hexachlorobenzene IV. Accumulation and elimination of HCB in pigs after oral dosing
New Zeal. J. Exp. Agr. 3, 285, 1975
- (13) BEST, S. M.
Some organochlorine pesticide residues in wildlife of the northern territory, Australia
Aust. J. Biol. Sci. 26, 1161, 1973
- (14) BRADY, M. N. und D. S. SIYALI
HCB in human body fat
Med. J. Aust. 1, 158, 1972
- (15) CAM, C. und G. NIGOGOSYAN
Acquired toxic porphyria cutanea tarda due to HCB
J. Amer. Med. Ass. 183, 88, 1963

- (16) CURLEY, A., Chlorinated hydrocarbon pesticides
V. W. BURSE, and related compounds in adipose
R. W. JENNINGS, tissue from people of Japan
E. C. VILLANUEVA, Nature 242, 338, 1973
L. TOMATIS und
K. AKAZAKI
- (17) DE MATTEIS, F., Nervous and biochemical disturbances
B. E. PRIOR und following HCB intoxication
C. RIMINGTON Nature 191, 363, 1961
- (18) DEN TONKELAAR, E. M. No-effect levels of organochlorine
und G. J. VAN ESCH pesticides based on induction of
microsomal liver enzymes in short-
term toxicity experiments
Toxicology 2, 371, 1974
- (19) DE VOS, R. H., Residues of organochlorine pesti-
J. BOWMAN und cides in broilers from feed forti-
A. B. ENGEL fied with known levels of these
compounds
Pestic. Sci. 3, 421, 1972
- (20) EHRENSTORFER, S. Pestizidrückstände in Hühnereiern
und H. O. GÜNTHER und Eipulvern
Dtsch. Lebensmitt. Rdsch. 70, 105,
1974
- (21) EICHNER, M. Über Rückstandsbestimmungen von
chlorierten Insecticiden und poly-
chlorierten Biphenylen in Fischen
des Bodensees, des Oberrheins und
dessen Zuflüssen sowie in diesen
Gewässern. 2. Mitteilung
Z. Lebensm. Unters.-Forsch. 161,
327, 1976
- (22) FAO/WHO Pesticide residues in food
WHO Techn. Rep. Ser. 545, 1974

- (23) FILIPPINI, L. Die akute intermittierende Porphyrie
Pad. Prax. 8, 153 1969
- (24) FRIES, G. F. und Hexachlorobenzene retention and
G. S. MARROW excretion by dairy cows
J. Dairy Sci. 59, 475, 1976
- (25) FUCHS, P., Residue levels of persistent chemi-
J. ROTH und cals in birds of prey and owls in
R. H. DE VOS the Netherlands in the period from
1965 - 1971
TNO-Nieuws 27, 532, 1972
- (26) GILBERTSON, M. HCB in the eggs of common terns in
und L. M. REYNOLDS Hamilton Harbour, Ontario
Bull. Environ. Contam. Toxicol. 7,
371, 1972
- (27) GRANICK, S. The induction in vitro of δ -Amino-
levulinic-Acid Synthetase in chemi-
cal porphyria: A response to certain
drugs, sex hormones and foreign
chemicals
J. biolog. Chem. 241, 1359 1966
- (28) GRANT, D. L., Hexachlorobenzene accumulation and
G. V. HATINA und decline of tissue residues and re-
I. C. MUNRO lationship to some toxicity criteria
in rats
Environ. Qual. Saf. (Suppl) 3, 562,
1975
- (29) GRANT, D. L., Effects of hexachlorobenzene on liver
F. IVERSON, porphyrin levels and microsomal en-
G. V. HATINA und zymes in the rat
D. L. VILLENEUVE Environ. Physiol. Biochem. 4, 159,
1974

- (30) GREVE, P. A., J. FREUDENTHAL und S. L. WIT Potentially hazardous substances in surface waters
Sci. Total Environ. 1, 173, 1972
- (31) GRIMM, T. L. und P. HOPPE Pestizid-Rückstände (chlorierte Kohlenwasserstoffe) in der Leber von Auerhahn und Birkhahn
Tierärztl. Umschau 27, 391, 1972
- (32) HOLDEN, A. V. International cooperative study of organochlorine and mercury residues in wildlife, 1969 - 71
Pestic. Monit. J. 7, 37, 1973
- (33) IATROPOULOS, M. J., W. HOBSON, V. KNAUF und H. P. ADAMS Morphological effects of hexachlorobenzene toxicity in female rhesus monkeys
Toxicol. Appl. Pharmacol. 29, 101, 1974
- (34) IATROPOULOS, M. J., A. MILLING, W. F. MÜLLER, G. NOHYNEK, R. ROZMAN, F. COULSTON und F. KORTE Absorption, transport and organotropism of dichlorobiphenyl (DCB), dieldrin, and hexachlorobenzene (HCB) in rats
Environ. Res. 10, 384, 1975
- (35) JOHNSON, J. L., D. L. STALLING und J. W. HOGAN HCB residues in fish
Bull. Environ. Contam. Toxicol. 11, 393, 1974
- (36) JOUBERT, S. M., J. J. F. TALJAARD und B. C. SHANLEY Etiological relationship between hepatic siderosis and symptomatic porphyria cutanea tarda
Enzyme 16, 305, 1973

- (37) KIMBROUGH, R. D.
und R. E. LINDER The toxicity of technical hexa-
chlorobenzene in the Sherman strain
rat. A preliminary study
Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol.
8, 653, 1974
- (38) KLIMMER, O. R. Hexachlorbenzol
in: Pflanzenschutz- und Schädlings-
bekämpfungsmittel Abriß einer Toxi-
kologie und Therapie von Vergiftungen,
54; Hundt Verlag, 1971
- (39) KNÖPPLER, H. O. Pestizidrückstände in tierischen Le-
bensmitteln
Die Fleischwirtschaft 11, 1643, 1976
- (40) KNÖPPLER, H. O.,
H. J. DONNERBAUER
und A. PHILIPP Untersuchung von Schlachtschweinen
auf Pestizid- und Arsenrückstände
Die Fleischwirtschaft 55, 1460, 1975
- (41) KOEMAN, J. H.,
C. F. VAN BEUSEKOM
und J. J. M. GOEIJ Eggshell and population changes in
sparrow-hawk
TNO-Nieuws 27, 542, 1972
- (42) KOEMAN, J. H.,
W. H. M. PETERS,
C. J. SMIT,
P. S. TJOE und
J. J. DE GOEIJ Persistent chemicals in marine
mammals
TNO-Nieuws 27, 570, 1972
- (43) KOSS, G.,
W. KORANSKY und
K. STEINBACH Studies on the toxicology of hexa-
chlorobenzene
II. Identification and determina-
tion of metabolites
Arch. Toxicol. 35, 107, 1976
- (44) KOSS, G. und
D. MANZ Residues of hexachlorobenzene in
wild mammals of Germany
Bull. Environ. Contam. Toxicol.
15, 189, 1976

- (45) KRÜGER, K. E. und M. STEDE Die Untersuchung und tierärztliche Überwachung von Fischen und Fischwaren im Rahmen der Verordnung über Höchstmengen an DDT und anderen Pestiziden
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 83, 311, 1976
- (46) KUIPER, J. Failure of HCB of control common bunt of wheat
Nature 206, 1219, 1965
- (47) KUIPER-GOODMAN, T., D. GRANT, G. KORSUD, C. A. MOODIE und I. C. MUNRO Toxic effects of hexachlorobenzene in the rat: Correlations of electron microscopy with other toxic parameters
Toxicol. Appl. Pharmacol. 29, 101, 1974
- (48) LASKA, A. L., C. K. BARTELL und J. L. LASETER Distribution of hexachlorobenzene and hexachlorobutadiene in water, soil and selected aquatic organisms along lower Mississippi River, Louisiana
Bull. Environ. Contam. Toxicol. 15, 535, 1976
- (49) LEONI, V. und S. U. D'ARCA Experimental data and critical review of the occurrence of hexachlorobenzene in the Italian environment
Sci. Total Environ. 5, 252, 1976
- (50) LUI, H. und G. D. SWEENEY Hepatic metabolism of hexachlorobenzene in rats
FEBS Lett. 51, 225, 1975
- (51) MEDLINE, A., E. BAIN, A. J. MEMON und H. F. HABERMANN Hexachlorobenzene and rat liver
Arch. Pathol. 96, 61, 1973

- (52) MEHENDALE, H. M.
M. FIELDS und
H. B. MATTHEWS
Metabolism and effects of hexachloro-
benzene on hepatic microsomal enzy-
mes in the rat
J. Agr. Food Chem. 23, 261, 1975
- (53) MÜLLER, W. und
F. KORTE
Beiträge zur ökologischen Chemie
CXVII. Polychlorierte Biphenyle
und Hexachlorbenzol in Umweltproben
aus dem Süddeutschen Raum
Chemosphere 2, 95, 1976
- (54) NEUMÜLLER, O. A.
Hexachlorbenzol
in: Römpps Chemie-Lexikon
Band III, 7. Auflage, 1463
Stuttgart: Franckh'sche Verlags-
buchhandlung, 1973
- (55) OCKNER, R. K. und
R. SCHMID
Acquired porphyria in man and rat
due to HCB intoxication
Nature 189, 499 1961
- (56) PARKE, D. V. und
R. T. WILLIAMS
The metabolism of halogenobenzene
a) penta- and hexachlorobenzenes
b) further observations on 1:3:5-
trichlorobenzene
Biochem. J. 74, 5, 1960
- (57) PERKOW, W.
Fungizide: Hexachlorbenzol
in: Wirksubstanz der Pflanzenschutz-
und Schädlingsbekämpfungsmittel
Berlin: Verlag Paul Parey, 1971
- (58) PESENDORFER, H.
Rückstände von Organochlorpestizi-
den (DDT u. a.) und polychlorierten
Biphenylen (PCB's) in der Mutter-
milch
Wien. Klin. Wochenschr. 87, 732,
1975
- (59) PETERS, H. A.
Hexachlorobenzene poisoning in
turkeys
Fed. Proc. 35, 2400, 1976

- (60) RAJAMANICKAM, C., Effect of hexachlorobenzene in haem
J. AMRUTAVALLI, synthesis
M. R. S. RAO und Biochem. J. 129, 381, 1972
G. PADMANABAN
- (61) RICHTER, E. und Hexachlorbenzolgehalt im Vollblut
A. SCHMID von Kindern
Arch. Toxicol. 35, 141, 1976
- (62) ROHLEDER, K., Untersuchungen zum Übergang von
K. ROHR und Hexachlorbenzol (HCB) in Kuhmilch
R. DAENICKE Milchwiss. 31, 416, 1976
- (63) ROZMAN, K. Experiments with hexachlorobenzene
Preliminary report 1976
- (64) SAN MARTIN DE VIALE, Experimental porphyria induced in
L. C., rats by hexachlorobenzene: A study
A. A. VIALE, of the excreted by the urine
S. NACHT et al. Clin. Chim. Acta 28, 13, 1970
- (65) SCHMID, A. Persönliche Mitteilung
1977
- (66) SCHMID, R. Cutaneous porphyria in Turkey
New Engl. J. Med. 263, 397, 1960
- (67) SHANLEY, B. C., Porphyrin metabolism in experimen-
S. S. ZAIL und tal hepatic siderosis in the rat
S. M. JOUBERT Brit. J. Haemat. 18, 79, 1970
- (68) SIMON, N., Porphyrin metabolism and clinical
A. DOBOZG und laboratory investigations in model
G. BERKO experiments and on patients with
porphyria cutanea tarda
Arch. Klin. Exp. Dermatol. 238,
38, 1970
- (69) SIYALI, D. S. HCB and other organochlorine pesti-
cides in human blood
Med. J. Aust. 2, 1063, 1972

- (70) SIYALI, D. S. Polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene and other organochlorine pesticides in human milk
Med. J. Austral. 2, 815, 1973
- (71) SMELT, J. H. Hexachlorobenzene in soils and crops after soil treatment with pentachloronitrobenzene
Agricult. Environ. 1, 65, 1974
- (72) STEINWANDTER, H. Beiträge zur Adsorption von Chlorkohlenwasserstoffen an Polyäthylen
I. Adsorption von HCB aus der Gasphase
Chemosphere 5, 241, 1976
- (73) STEINWANDTER, H. Zum Lindanmetabolismus an Pflanzen
I. Bildung von Hexachlorbenzol
Chemosphere 2, 119, 1976
- (74) STRIK, J.J.T.W.A. Chemical porphyria in japanese quail
Enzyme 16, 211, 1973
- (75) STRIK, J.J.T.W.A. Toxicity of hexachlorobenzene (HCB) and hexabromobiphenyl (HBB)
Meded. Fac. Landbouw. Rijk 38, 709, 1973
- (76) STRIK, J.J.T.W.A. und J.G.WIT Hepatic porphyria in birds and mammals
TNO-nieuws 27, 604, 1972
- (77) TALJAARD, J. J. F., B. C. SHANLEY, W. M. DEPPE, S. M. JOUBERT Porphyrin metabolism in experimental hepatic siderosis in the rat
II. Combined effect of iron overload and HCB
Brit. J. Haematol. 23, 513, 1972

- (78) TALJAARD, J. J. F., Porphyrin metabolism in experimental
B. C. SHANLEY, hepatic siderosis in the rat
W. M. DEPPE, III. Effect of iron overload and
S. M. JOUBERT HCB on liver haem biosynthesis
Brit. J. Haematol. 23, 581, 1972
- (79) VILLENEUVE, D. C., Placental transfer of hexachloroben-
L. G. PANOPIO und zene in the rabbit
D. L. GRANT Environ. Physiol. Biochem. 4, 112,
1974
- (80) VILLENEUVE, D.C., The effects of phenobarbital and
W. E. PHILLIPS, carbon tetrachloride on the rate of
L. G. PANOPIO, decline of body burdens of HCB in
C. E. MENDOZA, the rat
G. V. HATINA und Arch. Environ. Contam. Toxicol. 2,
D. L. GRANT 243, 1974
- (81) VOS, J. G., Experimental studies with HCB in
P. F. BOTTERWEG, birds
J. J. T. W. A. STRIK, TNO-Nieuws 27, 599, 1972
und J. H. KOEMAN
- (82) VOS, J. G., The occurrence of the fungicide HCB in
H. A. BREEMAN und wild birds and its toxicological im-
H. BENSCHOP portance. A preliminary communica-
tion
Meded. Fac. Landbouw Rijk. 33, 1263,
1968
- (83) VOS, J. G., Toxicity of HCB in japanese quail
H. L. VAN DER MAAS, with special reference to porphyria,
A. MUSCH und liver damage, reproduction and
E. RAM tissue residues
Toxicol. Appl. Pharmacol. 18, 944,
1971
- (84) WHITE, A., Principles of biochemistry
PH. HANDLER und 5. Auflage, 666
E. L. SMITH Tokio: McGraw-Hill Kogakusha Ltd.,
1973

- (85) ZEMAN, A., Über das Vorkommen von Hexachlor-
G. WOLFRAM und benzol im menschlichen Serum
N. ZÖLLNER Naturwiss. 58, 276, 1971
- (86) ZIMMERLI, B. und Entwicklung einer gaschromatographi-
B. MAREK schen Bestimmungs- und Bestätigungs-
 methode für Hexachlorbenzolerück-
 stände in Fetten und Ölen
 Mitt. Geb. Lebensmittelunters. Hyg.
 63, 273, 1972
- (87) ZIPPRIN, R. L. und Rosette-forming ability of alveolar
S. R. FOWLER macrophages from rat lung: Inhibition
 by hexachlorobenzene
 Toxicol. Appl. Pharmacol. 39, 105 1977
- (88) ZITKO, V. und PCB and p,p'-DDE in eggs of cormorants,
P. M. K. CHOI gulls and ducks from the Bay of Dundy,
 Canada
 Bull. Environ. Contam. Toxicol. 7,
 63, 1972

Herrn Prof. Dr. A.SCHMID gilt mein besonderer Dank
für die Überlassung des Themas, seinen wertvollen Rat
und die jederzeit bereitwilligst gewährte Unterstützung
bei der Ausarbeitung der vorliegenden Dissertation.

Lebenslauf

Geburtstag: 19. 1. 1949

Geburtsort: Damme / Oldb.

Eltern: Lucia Koch, geb. Deeken
Carl Koch, Fleischermeister

Familienstand: ledig

Schul Ausbildung: nach Besuch der Volks- und Realschule
in Damme Übertritt in das
Gymnasium Antonianum in Vechta
Abitur 1967

Grundwehrdienst: 1967-1969 (18 Monate)

Studium: ab Sommersemester 1969 Studium der
Veterinärmedizin an der Tierärztlichen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität München

Staatsexamen: 1974 in München

Approbation: 1974

